



Ферроптоз и старение

Гаранин А. А., Богачева Т. Е., Громова О. А.

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Иваново, Российская Федерация

Аннотация

Ферроптоз — это регулируемая форма гибели клеток, характеризующаяся железозависимым перекисным окислением липидов. С момента своего первоначального описания он привлёк значительное внимание из-за его последствий при различных заболеваниях, включая рак, нейродегенерацию и ишемически-реперфузионное повреждение. Процесс старения характеризуется прогрессирующим снижением клеточной функции и повышенной восприимчивостью к окислительному повреждению, оба из которых пересекаются с путями ферроптоза. В этом обзоре исследуется сложная связь между ферроптозом и старением, с упором на молекулярные механизмы, роль метаболизма железа, последствия при возрастных заболеваниях и потенциальные терапевтические стратегии. Понимая взаимодействие между ферроптозом и старением, исследователи могут обнаружить новые цели для содействия здоровому старению и смягчения возрастных расстройств.

Ключевые слова: ферроптоз; старение; метаболические нарушения; окислительный стресс; хроническая перегрузка железом; хелаторы железа; гепатопротективные пептиды ГПЧ; биомаркеры ферроптоза; модуляторы ферроптоза

Для цитирования:

Гаранин А. А., Богачева Т. Е., Громова О. А. Ферроптоз и старение. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(1):17–26. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-17-26>. EDN: VWHUHM

Поступила: 15.01.2025. **В доработанном виде:** 20.02.2025. **Принята к печати:** 12.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Ferroptosis and ageing

Alexey A. Garanin, Tatiana E. Bogacheva, Olga A. Gromova
Ivanovo State Medical University of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

Abstract

Ferroptosis is a regulated form of cell death characterized by iron-dependent lipid peroxidation. Since its initial description, it has garnered significant attention due to its implications in various diseases, including cancer, neurodegeneration, and ischemia-reperfusion injury. The ageing process is characterized by a progressive decline in cellular function and increased susceptibility to oxidative damage, both of which intersect with ferroptosis pathways. This review explores the intricate relationship between ferroptosis and ageing, focusing on molecular mechanisms, the role of iron metabolism, implications in age-related diseases, and potential therapeutic strategies. By understanding the interplay between ferroptosis and ageing, researchers can uncover novel targets for promoting healthy ageing and mitigating age-associated disorders.

Keywords: Ferroptosis; aging; metabolic disorders; oxidative stress; chronic iron overload; iron chelators; HPH hepatoprotective peptides; ferroptosis biomarkers; ferroptosis modulators

For citations:

Garanin AA, Bogacheva TE, Gromova OA. Ferroptosis and ageing. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(1):17–26. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-17-26>. EDN: VWHUHM

Received: 15.01.2025. **Revision received:** 20.02.2025. **Accepted:** 12.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Ферроптоз — форма регулируемой гибели клеток, отличная от апоптоза, некроза и аутофагии, была впервые описана в 2012 году [1]. Этот процесс характеризуется окислительным повреждением клеточных мембран, в первую очередь из-за нарушения регуляции железа и перекисного окисления липидов. Ферроптоз особенно примечателен своей зависимостью от железа и активных форм кислорода (ROS), что отличает его от других механизмов гибели клеток. Открытие ферроптоза послужило толчком к существенным исследованиям его молекулярных механизмов и потенциальных

последствий как для здоровья, так и для болезней. Его роль в нормальных физиологических процессах, а также в патологиях сделала ферроптоз центром современных биомедицинских исследований [1].

По мере старения наши клетки претерпевают значительные молекулярные и метаболические изменения, которые тесно связаны с клеточным старением, окислительным стрессом и функциональным упадком. Эти характеристики старения поразительно напоминают молекулярные процессы, которые управляют ферроптозом [2]. Прогрессирующее накопление железа в сочетании с перекисным окислением липидов и снижением антиоксидантной защиты создает

среду, благоприятствующую активации ферроптоза. Это взаимодействие между старением и ферроптозом имеет решающее значение для понимания механизмов, лежащих в основе различных возрастных заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические дисфункции [3].

Исследования показали, что накопление железа в мозге является одним из ключевых факторов, predisposing нейроны к ферроптозу, что делает нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, особенно уязвимыми для этого процесса [4]. Связь между метаболизмом железа, перекисным окислением липидов и гибелью нейрональных клеток предполагает, что ферроптоз может быть значимым фактором прогрессирования этих заболеваний. Кроме того, повышенная восприимчивость нейронов к окислительному повреждению во время старения выделяет ферроптоз как потенциальную терапевтическую цель для замедления прогрессирования нейродегенерации. Модуляция ферроптоза посредством регуляции гомеостаза железа, путей перекисного окисления липидов или механизмов антиоксидантной защиты может оказаться многообещающим новым подходом к лечению нейродегенеративных заболеваний, связанных с возрастом.

Помимо своей роли в нейродегенерации, ферроптоз участвует в старении сердечно-сосудистых тканей. Старение связано с усилением окислительного стресса, а накопление железа в эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах может вызвать ферроптотическую гибель клеток. Этот процесс способствует ухудшению целостности сосудов, развитию атеросклероза и сердечной дисфункции [3]. Лучше понимая, как ферроптоз ускоряет возрастные сердечно-сосудистые заболевания, исследователи надеются найти новые способы вмешательства и предотвращения повреждений, вызванных опосредованным железом окислительным стрессом. Терапевтические стратегии, нацеленные на ферроптоз, могут, таким образом, предоставить инновационные средства для борьбы со старением сердечно-сосудистой системы и улучшения долгосрочного здоровья сердца.

Понимание связи между старением и ферроптозом имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических стратегий. Поскольку исследования продолжают раскрывать молекулярные основы ферроптоза, могут появиться новые потенциальные вмешательства для замедления старения и облегчения связанных с ним заболеваний. Этот растущий объём доказательств подчёркивает необходимость целевых подходов для модуляции ферроптоза тканеспецифичным образом, что может обеспечить значительные достижения в прецизионной медицине для заболеваний, связанных со старением.

Молекулярные механизмы ферроптоза / Molecular mechanisms of ferroptosis

Роль железа / Role of iron. Железо играет центральную роль в ферроптозе, катализируя образование активных форм кислорода (ROS) через реакцию Фентона. В этом процессе двухвалентное железо (Fe^{2+}) реагирует с перекисью водорода (H_2O_2) с образованием гидроксильных радикалов ($\text{OH}\cdot$), высокореактивных молекул, которые инициируют перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению клеточной мембраны и гибели клеток [5].

Нарушение регуляции метаболизма железа увеличивает внутриклеточное лабильное железо, способствуя перекисному окислению липидов. Повышенные уровни свободного железа усиливают реакцию Фентона, что приводит к чрезмерному образованию ROS и последующему перекисному окислению липидов. Этот дисбаланс может вызвать ферроптоз, подчёркивая важность поддержания надлежащего гомеостаза железа [6].

Ферритинофагия, процесс, включающий деградацию ферритина для высвобождения свободного железа, также усиливает ферроптоз. Коактиватор ядерного рецептора 4 (NCOA4) опосредует селективную аутофагическую деградацию ферритина, что приводит к повышению уровня внутриклеточного свободного железа. Это повышение уровня свободного железа способствует перекисному окислению липидов и сенситилизует клетки к ферроптозу [7].

Гомеостаз железа жёстко регулируется такими белками, как трансферрин, ферритин и ферропортин, а нарушения в этих системах способствуют ферроптозу. Трансферрин облегчает усвоение железа, связывая Fe^{3+} и доставляя его в клетки через рецептор трансферрина 1 (TfR1). Попав внутрь клетки, Fe^{3+} восстанавливается до Fe^{2+} и хранится в ферритине, чтобы предотвратить накопление свободного железа. Ферропортин экспортирует избыток железа из клетки для поддержания баланса. Дисрегуляция этих белков может привести к перегрузке железом, увеличивая восприимчивость к ферроптозу [8].

Недавние исследования дополнительно прояснили сложную связь между метаболизмом железа и ферроптозом. Например, исследования показали, что ингибирование ферритинофагии может ограничить ферроптоз за счёт снижения доступности свободного железа, необходимого для перекисного окисления липидов. Кроме того, было продемонстрировано, что модуляция уровней экспрессии трансферрина и ферропортина влияет на клеточную чувствительность к ферроптозу, подчёркивая критическую роль регуляции железа в этой форме гибели клеток [9].

Понимание роли железа в ферроптозе даёт ценную информацию о потенциальных терапевтических стратегиях для заболеваний, связанных с дисрегуляцией железа и окислительным стрессом. Нацеливание на

ключевые регуляторы метаболизма железа может предложить многообещающие пути для модуляции ферроптоза при различных патологических состояниях.

Перекисное окисление липидов / Lipid Peroxidation. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в клеточных мембранах являются основными субстратами перекисного окисления липидов, ключевого события в осуществлении ферроптоза. Такие ферменты, как член семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетаз 4 (ACSL4) и лизофосфатидилхолин-ацилтрансфераза 3 (LPCAT3), облегчают включение ПНЖК в мембранные фосфолипиды, тем самым увеличивая восприимчивость этих липидов к окислительному повреждению [10, 11]. Недавние исследования предоставили дополнительную информацию о регуляторных механизмах, лежащих в основе этого процесса. Например, [4] продемонстрировали, что повышение уровня ACSL4 значительно повышает выработку гидропероксидов липидов, тем самым увеличивая склонность к ферроптозной гибели клеток.

Перекисное окисление липидов включает окисление мембранных липидов с образованием токсичных гидропероксидов липидов, которые нарушают целостность мембран и вызывают гибель клеток. Накопление этих окисленных липидов усиливается повышенными уровнями активных форм кислорода (ROS), что ещё больше дестабилизирует клеточные мембраны [12]. Более того, исследования [13] подчеркнули важную роль ремоделирования липидов в регуляции клеточной чувствительности к ферроптозу, предполагая, что изменения в путях метаболизма липидов могут либо способствовать, либо смягчать ферроптозные процессы.

Взаимосвязь между липидным метаболизмом и ферроптозом подчёркивает важность ремоделирования липидов в поддержании клеточного гомеостаза. Целевая направленная модуляция ферментов, таких как ACSL4 и LPCAT3, наряду со стратегиями, направленными на восстановление окислительно-восстановительного баланса, может представлять собой многообещающие терапевтические пути для заболеваний, где ферроптоз является ключевым патологическим фактором.

Глутатионпероксидаза 4 (GPX4) / Glutathione Peroxidase 4 (GPX4). Глутатионпероксидаза 4 (GPX4), селенопротеин, играет решающую роль в восстановлении липидных гидропероксидов до нетоксичных липидных спиртов, тем самым защищая клетки от ферроптоза. Ингибирование или истощение GPX4 приводит к накоплению липидных пероксидов, ключевого триггера ферроптозной гибели клеток [14, 15]. Недавние исследования дополнительно прояснили важную роль GPX4 в регуляции окислительного стресса, при этом исследование [16] показало, что ингибирование GPX4 ускоряет липидное перекисное окисление и повышает чувствительность раковых клеток к ферроптозу, особенно в контексте резистентности к химиотерапии.

Активность GPX4 тесно связана с доступностью глутатиона, важнейшего антиоксиданта, который действует как кофактор для GPX4. Снижение глутатионом активных форм кислорода (ROS) необходимо для поддержания клеточного окислительно-восстановительного баланса и предотвращения ферроптоза. Нарушения в биосинтезе глутатиона или мутации в GPX4 могут привести к повышенной восприимчивости к ферроптозу, как показали [9], которые продемонстрировали, что ингибирование ключевого фермента биосинтеза глутатиона, γ -глутамилцистеинсинтетазы, запускает ферроптоз в нейрональных клетках.

Более того, недавние исследования подчеркнули потенциал GPX4 как терапевтической мишени при заболеваниях, где задействован ферроптоз. Модулируя активность GPX4 или доступность глутатиона, исследователи изучают новые стратегии, позволяющие либо защитить клетки от ферроптоза, либо избирательно вызвать его в раковых клетках [6].

Система Xc- / System Xc-. Цистин/глутаматная антипортирующая система Xc- отвечает за импорт цистина, ключевого предшественника синтеза глутатиона. Эта система играет важную роль в поддержании антиоксидантной способности клеток, поскольку цистин восстанавливается до цистеина, который затем используется для производства глутатиона. Нарушение системы Xc- истощает внутриклеточный глутатион, что снижает активность глутатионпероксидазы 4 (GPX4) и способствует ферроптозу [17, 18]. Недавние исследования выявили терапевтический потенциал модуляции системы Xc- для регуляции ферроптоза. Например, [16] продемонстрировали, что ингибирование системы Xc- сенситизирует раковые клетки к ферроптозу, предлагая потенциальный подход к преодолению резистентности к химиотерапии.

Система Xc- регулируется различными факторами, включая белок-супрессор опухолей p53, который может подавлять её активность в условиях окислительного стресса. Эта регуляция служит защитным механизмом для предотвращения ферроптоза в клетках, находящихся в состоянии стресса, как показали [8], которые наблюдали, что индуцированное p53 ингибирование системы Xc- может снизить накопление токсичных липидных перекисей в ответ на окислительное повреждение. Кроме того, были выявлены другие регуляторные механизмы, включающие факторы транскрипции и сигнальные пути, которые модулируют функцию системы Xc-, что ещё больше подчеркивает её важность в контроле ферроптоза [2].

Нацеливание на систему Xc- стало многообещающей стратегией для модуляции ферроптоза в различных патологических контекстах, включая рак, нейродегенеративные заболевания и ишемическую травму. Ингибирование системы Xc- может быть использовано для индукции ферроптоза в раковых клетках, в то время как её активация может защитить

клетки от ферроптозного повреждения при заболеваниях, характеризующихся чрезмерной гибелью клеток [6].

Молекулярные механизмы, связывающие ферроптоз и старение / Molecular mechanisms linking ferroptosis and ageing

Метаболизм железа / Iron metabolism. Гомеостаз железа имеет решающее значение для здоровья клеток, однако с возрастом он становится нерегулируемым, что приводит к накоплению железа в тканях и органах. Это нарушение метаболизма железа связано с несколькими возрастными заболеваниями, включая нейродегенерацию и сердечно-сосудистые заболевания [19]. Возрастное повышение уровня лабильного железа повышает восприимчивость к ферроптозу через реакцию Фентона, которая генерирует активные формы кислорода (ROS), крайне разрушительные молекулы, которые вызывают клеточный окислительный стресс и повреждение [2].

Ферритинофагия, аутофагическая деградация ферритина, играет решающую роль в высвобождении свободного железа из запасов ферритина. Этот процесс усугубляет окислительное повреждение, увеличивая доступный пул лабильного железа, что, в свою очередь, способствует перекисному окислению липидов и ускоряет старение клеток. Недавние исследования [16] показали, что нарушение регуляции ферритинофагии во время старения способствует усилению окислительного стресса и ещё больше усугубляет повреждение тканей, особенно в мозге и печени. Кроме того, нарушения гомеостаза железа во время старения могут способствовать развитию возрастных заболеваний, поскольку свободное железо катализирует образование ROS, нарушая клеточную функцию [6].

Понимание связи между метаболизмом железа и старением открывает потенциальные пути для терапевтических стратегий, нацеленных на регуляцию железа, для смягчения возрастного повреждения клеток и содействия здоровому старению. Усилия по поддержанию гомеостаза железа и модуляции таких процессов, как ферритинофагия, могут оказаться многообещающими для профилактики заболеваний, связанных с ферроптозом, у стареющих популяций.

Перекисное окисление липидов / Lipid peroxidation. Старение связано с повышенным перекисным окислением липидов из-за накопления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в клеточных мембранах и снижения антиоксидантной способности [20]. ПНЖК очень восприимчивы к окислительному повреждению, а их включение в мембранные фосфолипиды делает их склонными к перекисному окислению. Этот процесс приводит к образованию гидроперексидов липидов, которые дестабилизируют клеточные мембраны и вызывают гибель клеток, включая ферроптоз. Недавние исследования показали, что такие

ферменты, как член семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетаз 4 (ACSL4) и лизофосфатидилхолин ацилтрансфераза 3 (LPCAT3), которые облегчают включение ПНЖК в мембранные фосфолипиды, играют ключевую роль в регуляции чувствительности к ферроптозу [10, 11].

По мере старения людей активность этих ферментов увеличивается, что способствует усилению окислительного стресса и нестабильности мембран. Например, [10] продемонстрировали, что повышенная экспрессия ACSL4 в стареющих клетках усиливает включение ПНЖК в мембраны, что усугубляет перекисное окисление липидов и ускоряет клеточную дисфункцию. Аналогичным образом, обнаружили, что повышенная активность LPCAT3 в стареющих тканях усугубляет перекисное окисление липидов и способствует повреждению клеток посредством ферроптоза [5]. Эти результаты свидетельствуют о том, что процесс старения включает порочный круг окисления липидов, нестабильности мембран и клеточной дисфункции, что ещё больше вовлекает перекисное окисление липидов в возрастные заболевания, такие как нейродегенерация и сердечно-сосудистые заболевания [8].

Нацеливание на ферменты, участвующие во включении ПНЖК и ремоделировании липидов, может представлять собой терапевтическую стратегию для смягчения перекисного окисления липидов и предотвращения повреждений, связанных с ферроптозом, во время старения.

Снижение антиоксидантной защиты / Decline in antioxidant defenses. Глутатионпероксидаза 4 (GPX4), центральный регулятор ферроптоза, смягчает перекисное окисление липидов, восстанавливая токсичные гидроперекиси липидов до спиртов, тем самым защищая клетки от ферроптозной смерти [15]. Старение характеризуется снижением активности GPX4 и снижением внутриклеточного уровня глутатиона (GSH), оба из которых ухудшают способность клеток бороться с окислительным стрессом и ферроптозом [2]. Возрастное снижение активности GPX4 и синтеза глутатиона ослабляет клеточную защиту от сигналов, вызывающих ферроптоз, что приводит к усилению окислительного повреждения и клеточной дисфункции [3].

В дополнение к этому, нарушения в системе антипортера цистина/глутамата Xc⁻, отвечающей за поддержание внутриклеточного уровня цистеина, предшественника синтеза GSH, ещё больше усугубляют окислительный стресс во время старения [17]. Недавние исследования показали, что возрастное снижение функции системы Xc⁻ ускоряет истощение глутатиона, тем самым нарушая клеточную антиоксидантную защиту и способствуя ферроптозу [4]. Прогрессирующая дисфункция системы Xc⁻ в стареющих клетках способствует дисбалансу окислительно-восстановительного гомеостаза и значительно повышает уязвимость клеток к ферроптотическому стрессу [6].

Эти результаты подчеркивают сложную взаимосвязь между старением, механизмами антиоксидантной защиты и ферроптозом, предполагая, что терапевтические подходы, направленные на восстановление уровня глутатиона или модуляцию активности GPX4, могут предоставить новые пути для предотвращения или смягчения возрастных заболеваний и дисфункций, связанных с чрезмерным окислительным повреждением [18, 19].

Регуляция ферроптоза / Regulation of ferroptosis

Положительные регуляторы / Positive regulators. Ферроптоз положительно регулируется факторами, которые усиливают накопление железа, генерацию ROS или перекисное окисление липидов. Ключевые примеры включают железорегулирующие белки (IRP), которые контролируют гомеостаз внутриклеточного железа, и индукторы окислительного стресса, которые способствуют накоплению активных форм кислорода (ROS) [16]. Эти факторы повышают уязвимость клеток к ферроптозу, усугубляя окислительное повреждение и способствуя перекисному окислению липидов, процессам, которые являются центральными для ферроптозного каскада [21].

Кроме того, пути, включающие ферритинофагию, аутофагическую деградацию ферритина, играют решающую роль в регуляции ферроптоза. Ферритинофагия способствует высвобождению свободного железа, которое подпитывает реакцию Фентона и выработку ROS, что приводит к перекисному окислению липидов [17]. Такие ферменты, как член семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетазы 4 (ACSL4), который включает полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в мембранные фосфолипиды, также положительно регулируют ферроптоз, увеличивая восприимчивость липидов к перекисному окислению [22].

Понимание этих положительных регуляторов даёт представление о потенциальных терапевтических мишенях для индукции ферроптоза при патологических состояниях, таких как рак. Недавние исследования показали, что манипулирование этими путями может усилить ферроптоз в раковых клетках, открывая новые возможности для таргетной терапии рака [1].

Отрицательные регуляторы / Negative Regulators. Отрицательные регуляторы ферроптоза включают антиоксиданты, такие как витамин Е и ферростатины, которые ингибируют перекисное окисление липидов и защищают клетки от ферроптозной гибели [16]. Витамин Е, известный антиоксидант, удаляет свободные радикалы и предотвращает начало перекисного окисления липидов, тем самым уменьшая окислительное повреждение [23]. Ферростатины, ингибиторы малых молекул, специально нацелены на пути перекисного окисления липидов и, как было показано, эффективно предотвращают ферроптоз в различных клеточных моделях [16].

Кроме того, фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроида 2 (NRF2), играет решающую роль в регуляции антиоксидантных реакций. NRF2 активирует экспрессию генов, участвующих в антиоксидантной защите и гомеостазе железа, что помогает смягчить ферроптоз за счёт снижения продукции ROS и поддержания уровня клеточного железа в безопасном диапазоне [8]. NRF2 был идентифицирован как ключевой фактор транскрипции в клеточной устойчивости к ферроптозу, особенно в условиях окислительного стресса [24].

Взаимодействие между отрицательными регуляторами и механизмом ферроптоза определяет восприимчивость клеток к ферроптозу. Следовательно, воздействие на эти молекулы может иметь значительный терапевтический потенциал для заболеваний, связанных с чрезмерным ферроптозом, таких как нейродегенеративные расстройства и ишемия/реперфузионное повреждение [2]. Разработка активаторов NRF2 и антиоксидантов, таких как ферростатины, активно изучается в качестве терапевтической стратегии для этих состояний.

Возможные заболевания / Implications in disease

Рак / Cancer. Ферроптоз играет двойную роль при раке, действуя как механизм подавления опухоли и как механизм, который может способствовать выживанию опухоли. С одной стороны, индукция ферроптоза может уничтожить раковые клетки, устойчивые к другим формам терапии, включая химиотерапию и радиацию [16]. Было показано, что ферроптоз эффективен в борьбе с агрессивными и резистентными к терапии опухолями, особенно с теми, которые устойчивы к апоптозу [6]. Способствуя окислительному стрессу и перекисному окислению липидов, ферроптоз может вызывать гибель злокачественных клеток, преодолевая терапевтическую резистентность [1].

С другой стороны, некоторые типы раковых клеток используют устойчивость к ферроптозу в качестве стратегии выживания. Микроокружение опухоли может адаптироваться к окислительному стрессу, активируя антиоксидантные системы, такие как глутатионпероксидаза 4 (GPX4) или белки, секвестрирующие железо [2]. Этот адаптивный ответ помогает опухолям избегать гибели ферроптозных клеток, повышая их выживаемость в условиях терапевтического стресса [25]. Например, некоторые виды рака увеличивают экспрессию белков, запасующих железо, таких как ферритин, для поддержания гомеостаза железа и снижения чувствительности к ферроптозу [19].

Таким образом, терапевтические стратегии, нацеленные на ферроптоз, имеют потенциал для преодоления устойчивости к традиционным методам лечения. Модулируя ферроптозные пути, можно повысить чувствительность опухолей к химиотерапии и иммунотерапии, что открывает новые возможности для лечения рака [16].

Нейродегенеративные заболевания / Neurodegenerative diseases. Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, связаны с накоплением железа и окислительным стрессом, что связывает их с ферроптозом [16]. Уязвимость нейронов к ферроптозу во многом объясняется их высокой метаболической активностью и содержанием липидов, что делает их более склонными к окислительному повреждению и перекисному окислению липидов [2]. Железо, являющееся критическим фактором генерации АФК посредством реакции Фентона, усугубляет клеточное повреждение нейронов, ускоряя нейродегенерацию [6].

В этих условиях нарушение регуляции гомеостаза железа и нарушение антиоксидантной защиты способствуют началу ферроптоза, что способствует гибели нейронов. Например, накопление железа в мозге усугубляет окислительный стресс и запускает перекисное окисление липидов, что в конечном итоге приводит к гибели клеток [3]. Кроме того, ферроптоз участвует в патофизиологии болезней как Альцгеймера, так и Паркинсона, и исследования показывают, что терапевтические подходы, направленные на модуляцию ферроптоза, могут обеспечить новые стратегии лечения этих расстройств [16].

Вмешательства, направленные на гомеостаз железа, пути окислительного стресса и ферроптоз, активно изучаются в качестве потенциальных терапевтических подходов для лечения нейродегенеративных заболеваний [8]. Восстановление баланса железа и усиление антиоксидантной защиты являются многообещающими стратегиями для смягчения прогрессирования этих изнурительных заболеваний.

Повреждения при ишемии-реперфузии / Ischemia-reperfusion injury. Ферроптоз способствует повреждению тканей во время ишемически-реперфузионного повреждения, поскольку катализируемая железом генерация АФК усиливает окислительный стресс и усугубляет клеточное повреждение [16]. Этот процесс особенно актуален в таких органах, как сердце, мозг и почки, где реперфузия после ишемии запускает каскад событий, приводящих к окислительному повреждению, воспалению и гибели клеток [2]. В этих тканях ферроптоз был идентифицирован как основной фактор повреждения после реперфузии, что ещё больше усложняет восстановление и заживление.

Накопление железа во время ишемии приводит к увеличению продукции ROS через реакцию Фентона, которая ускоряет перекисное окисление липидов и дестабилизирует клеточные мембраны, в конечном итоге приводя к гибели клеток [6]. В сердце, мозге и почках эти эффекты особенно пагубны, способствуя таким состояниям, как инфаркт миокарда, инсульт и острое повреждение почек [16]. Таким образом, воздействие на ферроптоз может предложить новые терапевтические стратегии для смягчения ишемически-реперфузионного повреждения и улучшения

клинических результатов за счёт снижения окислительного повреждения [8].

Недавние исследования показали, что ингибирование ферроптоза с помощью различных подходов, таких как использование ферростатинов или других ингибиторов малых молекул, обещает защитить органы от повреждения, вызванного ишемией-реперфузией, и улучшить восстановление [5]. Эти результаты показывают, что ингибирование ферроптоза может быть жизнеспособной терапевтической стратегией для уменьшения повреждения тканей и улучшения прогноза при ишемических состояниях.

Другие расстройства / Other disorders. Ферроптоз связан с различными заболеваниями, включая острое повреждение почек, заболевания печени и инфекции, что подчёркивает его широкое патологическое значение [5]. При остром почечном повреждении (ОПП) ферроптоз способствует гибели клеток почечных канальцев и усугубляет дисфункцию почек после ишемического или токсического повреждения [4]. Аналогичным образом, при заболеваниях печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и фиброз печени, ферроптоз был идентифицирован как ключевой игрок в гепатоцеллюлярном повреждении, способствующий прогрессированию заболевания [3]. Более того, ферроптоз был связан с инфекциями, когда иммунные клетки подвергаются ферроптозной гибели клеток во время микробной инвазии, влияя на реакцию организма на патогены [1].

Участие ферроптоза в этих различных заболеваниях подчёркивает необходимость всесторонних исследований для раскрытия его контекстно-зависимых ролей при различных патологических состояниях. Изучение того, как ферроптоз способствует повреждению тканей и дисфункции органов при таких заболеваниях, как острая почечная недостаточность (ОПН), заболевания печени и инфекции, имеет решающее значение для разработки целевых терапевтических вмешательств [2]. Кроме того, терапевтические стратегии, направленные на модуляцию ферроптоза, могут предложить новые варианты лечения этих заболеваний, особенно в случаях, когда традиционные методы лечения ограничены [6].

Ферроптоз при возрастных заболеваниях / Ferroptosis in age-related diseases

Нейродегенеративные заболевания / Neurodegenerative diseases. Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, тесно связаны с ферроптозом из-за высокого содержания железа в мозге и уязвимости к окислительному стрессу [16]. Накопление железа и перекисное окисление липидов в нейрональных клетках способствуют синаптической дисфункции и гибели нейронов, что является ключевым моментом в патогенезе этих заболеваний [2]. При болезнях Альцгеймера и Паркинсона нарушение регуляции железа усугубляет окислительное повреждение,

способствуя образованию гидроперекисей липидов и дестабилизируя клеточные мембраны, что приводит к нейродегенерации [3].

Ферроптоз играет ключевую роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, ускоряя потерю нейронов и способствуя снижению когнитивных функций [8]. Участие ферроптоза в этих заболеваниях подчеркивает потенциал воздействия на этот путь в качестве терапевтической стратегии при нейродегенерации, связанной со старением. Модуляция гомеостаза железа, усиление антиоксидантной защиты и ингибирование ферроптоза могут предоставить новые пути лечения, потенциально замедляя прогрессирование заболевания и улучшая клинические результаты [4].

Сердечно-сосудистые заболевания / Cardiovascular diseases. Старение увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, частично из-за опосредованного ферроптозом повреждения эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов. Перегрузка железом и перекисное окисление липидов нарушают целостность сосудов, способствуя развитию атеросклероза [5]. Накопление железа в сосудистых тканях усиливает окислительный стресс, который ускоряет эндотелиальную дисфункцию и гибель гладкомышечных клеток, тем самым способствуя образованию атеросклеротических бляшек и ригидности артерий [6]. Аналогичным образом, ферроптоз в кардиомиоцитах играет значительную роль при повреждении миокарда, особенно при ишемически-реперфузионном повреждении и сердечной недостаточности [8].

Воздействие на ферроптозные пути может предложить новые стратегии борьбы с возрастной сердечно-сосудистой дисфункцией. Ингибирование ферроптоза может помочь сохранить эндотелиальную функцию и предотвратить сердечно-сосудистые заболевания за счёт снижения окислительного повреждения и улучшения здоровья сосудов [4]. Учитывая важную роль ферроптоза в старении сердечно-сосудистой системы, терапевтические подходы, направленные на модуляцию гомеостаза железа и перекисного окисления липидов, могут оказать значительное влияние на профилактику и лечение возрастных сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаболические нарушения / Metabolic disorders. Метаболические нарушения, включая диабет и ожирение, усугубляются с возрастом и тесно связаны с ферроптозом. Окислительный стресс и перекисное окисление липидов нарушают функцию бета-клеток поджелудочной железы и передачу сигналов инсулина, способствуя прогрессированию этих состояний [2]. При диабете накопление железа в островках поджелудочной железы и, как следствие, перекисное окисление липидов нарушают секрецию инсулина и метаболизм глюкозы, что приводит к ухудшению гликемического контроля [16]. Аналогичным образом, воспаление, вызванное ожирением, и нарушение регуляции железа способствуют ферроптозу в адипоцитах,

что ещё больше нарушает метаболический гомеостаз и способствует резистентности к инсулину [1].

Нацеливание на пути ферроптоза может предложить терапевтические стратегии для повышения метаболической устойчивости у стареющих популяций. Вмешательства, которые уменьшают окислительное повреждение, восстанавливают гомеостаз железа и подавляют ферроптоз, могут помочь смягчить последствия старения для метаболизма и предоставить новые подходы к лечению метаболических заболеваний [6]. Эти результаты подчеркивают потенциал модуляции ферроптоза как новой терапевтической цели в лечении возрастных метаболических расстройств.

Терапевтические стратегии / Therapeutic strategies

Индукция ферроптоза при раке / Inducing ferroptosis in cancer. Стратегии индукции ферроптоза при резистентных к терапии типах рака включают ингибиторы GPX4, хелаторы железа и индукторы активных форм кислорода (АФК) [6]. Ингибирование GPX4, центрального регулятора ферроптоза, приводит к накоплению гидроперекисей липидов, запуская ферроптоз в раковых клетках и преодолевая терапевтическую резистентность [1]. Кроме того, хелатирование железа может нарушать гомеостаз железа в опухолевых клетках, способствуя ферроптотической гибели клеток [2]. Индукция генерации ROS ещё больше усугубляет окислительный стресс, способствуя активации ферроптоза и повышая эффективность существующих методов лечения рака [16].

Избирательная индукция ферроптоза в раковых клетках предлагает многообещающий подход к преодолению лекарственной устойчивости и улучшению результатов лечения. Эта стратегия может дополнить традиционные методы лечения, такие как химиотерапия и иммунотерапия, путём сенсibilизации опухолевых клеток к лечению и снижения вероятности рецидива [6]. По мере развития исследований методов лечения рака, нацеленных на ферроптоз, это может проложить путь к новым, более эффективным методам лечения различных видов рака.

Ингибирование ферроптоза при дегенеративных заболеваниях / Inhibiting ferroptosis in degenerative diseases. Антиоксиданты, ингибиторы ферроптоза, такие как липрокстатины, и хелаторы железа обещают облегчить заболевания, связанные с ферроптозом [5]. Эти стратегии направлены на сохранение клеточной целостности и предотвращение повреждения тканей при состояниях, характеризующихся чрезмерным ферроптозом, таких как нейродегенеративные заболевания, ишемическое повреждение и метаболические нарушения [16]. Например, липрокстатины, которые специфически ингибируют ферроптоз, воздействуя на перекисное окисление липидов, продемонстрировали терапевтический потенциал в моделях болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [6].

Хелатирование железа также играет важную роль в смягчении повреждения тканей, связанного с ферроптозом, за счёт снижения внутриклеточного уровня железа и продукции активных форм кислорода (ROS), которые играют центральную роль в патогенезе этих расстройств [8]. Кроме того, использование антиоксидантов для удаления ROS и восстановления клеточной антиоксидантной защиты изучается как терапевтический подход при различных дегенеративных состояниях [26].

Ингибирование ферроптоза при дегенеративных заболеваниях предлагает новую терапевтическую стратегию, потенциально открывающую новые пути для лечения заболеваний, при которых ферроптоз способствует дегенерации тканей и потере функции.

Системы доставки лекарственных средств / Drug delivery systems. Системы доставки ЛС на основе нанотехнологий повышают специфичность и эффективность агентов, модулирующих ферроптоз, минимизируя побочные эффекты [5]. Достижения в области наномедицины предоставили инновационные платформы для целенаправленной доставки регуляторов ферроптоза в определённые ткани или типы клеток, прокладывая путь для прецизионной медицины [6]. Наночастицы могут быть сконструированы для инкапсуляции ингибиторов или индукторов ферроптоза, облегчая их высвобождение в месте действия, избегая при этом системной токсичности [4]. Например, наночастицы, предназначенные для переноса липоксатинов, показали улучшенную биодоступность и терапевтическую эффективность в доклинических моделях нейродегенеративных заболеваний и рака [1].

Кроме того, возможность модификации поверхностей наночастиц с помощью целевых лигандов, таких как антитела или пептиды, позволяет осуществлять селективную доставку ферроптоз-таргетной терапии к опухолевым клеткам или тканям, поражённым окислительным стрессом [26]. Такой подход не только повышает эффективность лечения на основе ферроптоза, но и снижает потенциальные побочные эффекты, связанные с неспецифическим распределением лекарств.

Нанотехнологические системы доставки лекарств быстро развиваются, предлагая новые возможности для целевой терапии ферроптоза с потенциалом улучшения клинических результатов и снижения побочных эффектов при лечении рака, нейродегенеративных заболеваний и других расстройств, связанных с ферроптозом.

Терапевтический потенциал ГПЧ в модуляции ферроптоза / Therapeutic potential of HPH in ferroptosis modulation. При анализе пептидного профиля гидролизата плаценты человека (ГПЧ) были идентифицированы пептиды, имеющие решающее значение для элиминации тканевого гемосидероза, включая железо-хелатные пептиды, гормоноподобные пептиды (такие как геморфин и спинорфин) и пептиды, которые ингибируют целевые белки, такие как TMPRSS6,

FURIN, FKBP1A, CUL1 и SKP1 [27]. Эти пептиды регулируют уровень гепсидина (основного гормона, участвующего в гомеостазе железа), снижают синтез ферритина, оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, что в совокупности способствует восстановлению метаболизма железа и уменьшению окислительного повреждения [28].

Экспериментальные исследования ГПЧ Laennec при хронической перегрузке железом, вызванной сульфатом железа, продемонстрировали снижение повреждения гепатоцитов, снижение уровня АСТ и уменьшение гемосидероза в печени, почках и мозге [28]. Эти результаты свидетельствуют о том, что пептиды ГПЧ не только регулируют гомеостаз железа, но и обладают потенциалом смягчать повреждения, вызванные ферроптозом, что делает их перспективным терапевтическим средством для лечения заболеваний, связанных с перегрузкой железом и окислительным стрессом.

Кроме того, продолжаются исследования по применению этих пептидов для модуляции ферроптоза при нейродегенеративных заболеваниях и раке. Их способность модулировать воспаление, регулировать метаболизм железа и ингибировать ферроптозные пути представляет ГПЧ как потенциальную стратегию лечения различных расстройств, связанных с ферроптозом [6].

Перспективы / Future directions

Несмотря на значительный прогресс, несколько вопросов остаются без ответа. Понимание тканеспецифичных механизмов, выявление надёжных биомаркеров и разработка модуляторов ферроптоза для клинического применения являются важнейшими шагами для перевода исследований в терапевтические вмешательства [29]. Будущие исследования должны быть сосредоточены на раскрытии тканеспецифичных ферроптозных путей, выявлении надёжных биомаркеров ферроптоза во время старения и разработке целевых терапевтических подходов для модуляции сигнальных путей ферроптоза. Достижения в области технологий отдельных клеток позволяют глубже понять, как ферроптоз способствует старению и возрастным расстройствам [29].

Кроме того, совместные усилия в разных дисциплинах будут иметь ключевое значение для полного раскрытия терапевтического потенциала ферроптоза. Объединив знания из клеточной биологии, фармакологии и нанотехнологий, исследователи смогут разработать новые методы лечения, которые будут воздействовать на ферроптоз тканеспецифичным образом, улучшая результаты при заболеваниях, связанных со старением и окислительным стрессом [21]. Эти междисциплинарные подходы открывают перспективы для разработки стратегий точной медицины, направленных на модуляцию ферроптоза для лечения широкого спектра возрастных состояний.

Заключение / Conclusion

Ферроптоз представляет собой смену парадигмы общепринятого понимания гибели клеток, что несёт за собой внушительные последствия для биологии и терапии заболеваний. Ферроптоз — это ключевой механизм, лежащий в основе клеточных и молекулярных изменений, наблюдаемых при старении. Его роль в возрастных заболеваниях подчёркивает его потенциал в качестве терапевтической цели для содействия здоровому старению. Продолжение исследований

имеет важное значение для использования его полного потенциала в клинических условиях. Раскрывая взаимодействие между ферроптозом и старением, исследователи могут разрабатывать инновационные стратегии для увеличения продолжительности жизни и смягчения бремени возрастных заболеваний. Объединяя фундаментальные исследования с клиническими данными, мы можем разрабатывать инновационные стратегии диагностики, мониторинга и лечения состояний, связанных с ферроптозом, в конечном итоге улучшая результаты лечения пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' participation

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гаранин Алексей Алексеевич — ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alexgaranin@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>

Alexey A. Garanin — Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alexgaranin@icloud.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>

Богачева Татьяна Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

Tatiana E. Bogacheva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

Громова Ольга Алексеевна — профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация; д. м. н, профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Olga A. Gromova — Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation; Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

RSCI SPIN code: 6317-9833

Список литературы / References

- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012 May 25;149(5):1060-72. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021 Feb;22(2):75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w.
- Fang X, Ardehali H, Min J, Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Jan;20(1):7-23. doi: 10.1038/s41569-022-00735-4.
- Reichert CO, de Freitas FA, Sampaio-Silva J, et al. Ferroptosis Mechanisms Involved in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 20;21(22):8765. doi: 10.3390/ijms21228765.
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021 Apr;22(4):266-282. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- Zhang Y, Xin L, Xiang M, et al. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jan;145:112423. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112423.
- Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*. 2022 Jul 7;185(14):2401-2421. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.003.
- Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 17;22(12):6493. doi: 10.3390/ijms22126493.
- Li L, Wang K, Jia R, et al. Ferroportin-dependent ferroptosis induced by ellagic acid retards liver fibrosis by impairing the SNARE complexes formation. *Redox Biol*. 2022 Oct;56:102435. doi: 10.1016/j.redox.2022.102435.
- Liao P, Wang W, Wang W, et al. CD8+ T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4. *Cancer Cell*. 2022 Apr 11;40(4):365-378.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2022.02.003.
- Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling. *Mol Cell*. 2022 Jun 16;82(12):2215-2227. doi: 10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid Peroxidation and Iron Metabolism: Two Corner Stones in the Homeostasis Control of Ferroptosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 27;24(1):449. doi: 10.3390/ijms24010449.
- Minami JK, Morrow D, Bayley NA, et al. CDKN2A deletion remodels lipid metabolism to prime glioblastoma for ferroptosis. *Cancer Cell*. 2023 Jun 12;41(6):1048-1060.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2023.05.001.
- Xue Q, Yan D, Chen X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis. *Autophagy*. 2023 Jul;19(7):1982-1996. doi: 10.1080/15548627.2023.2165323.
- Liu Y, Wan Y, Jiang Y, et al. GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023 May;1878(3):188890. doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188890.
- Li D, Wang Y, Dong C, et al. CST1 inhibits ferroptosis and promotes gastric cancer metastasis by regulating GPX4 protein stability via OTUB1. *Oncogene*. 2023 Jan;42(2):83-98. doi: 10.1038/s41388-022-02537-x.
- Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis. *FEBS J*. 2022 Nov;289(22):7038-7050. doi: 10.1111/febs.16059.
- Chen X, Yu C, Kang R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis. *Cell Death Differ*. 2021 Apr;28(4):1135-1148. doi: 10.1038/s41418-020-00728-1.
- Tian Y, Tian Y, Yuan Z, et al. Iron Metabolism in Aging and Age-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 25;23(7):3612. doi: 10.3390/ijms23073612.
- Zhao T, Guo X, Sun Y. Iron Accumulation and Lipid Peroxidation in the Aging Retina: Implication of Ferroptosis in Age-Related Macular Degeneration. *Aging Dis*. 2021 Apr 1;12(2):529-551. doi: 10.14336/AD.2020.0912.
- Costa I, Barbosa DJ, Benfeito S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases. *Pharmacol Ther*. 2023 Apr;244:108373. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108373.
- Qiu B, Zandkarimi F, Bezjian CT, et al. Phospholipids with two polyunsaturated fatty acyl tails promote ferroptosis. *Cell*. 2024 Feb 29;187(5):1177-1190.e18. doi: 10.1016/j.cell.2024.01.030.
- Anandhan A, Dodson M, Shakya A, et al. NRF2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8. *Sci Adv*. 2023 Feb 3;9(5):eade9585. doi: 10.1126/sciadv.ade9585.
- Chen GH, Song CC, Pantopoulos K, et al. Mitochondrial oxidative stress mediated Fe-induced ferroptosis via the NRF2-ARE pathway. *Free Radic Biol Med*. 2022 Feb 20;180:95-107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.012.
- Niu B, Liao K, Zhou Y, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: Enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy. *Biomaterials*. 2021 Oct;277:121110. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110.
- Yan D, Wu Z, Qi X. Ferroptosis-related metabolic mechanism and nanoparticulate anticancer drug delivery systems based on ferroptosis. *Saudi Pharm J*. 2023 Apr;31(4):554-568. doi: 10.1016/j.jsps.2023.02.008.
- Gromova OA, Torshin II, Chuchalin AG. [Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate. A review]. *Ter Arkh*. 2024 Sep 14;96(8):826-835. Russian. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202811.
- Torshin IY, Gromova OA, Tikhonova OV, Chuchalin AG. [Molecular mechanisms of the effect of standardized placental hydrolysate peptides on mitochondria functioning]. *Ter Arkh*. 2023 Dec 28;95(12):1133-1140. Russian. doi: 10.26442/00403660.2023.12.202494.
- Tian R, Abarientos A, Hong J, et al. Genome-wide CRISPRi/a screens in human neurons link lysosomal failure to ferroptosis. *Nat Neurosci*. 2021 Jul;24(7):1020-1034. doi: 10.1038/s41593-021-00862-0.