Обзор литературы

Обзор литературы
УДК 616-006.484.04
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-3-18

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА В КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Анастасия Александровна Антонова[1]✉, Галина Витальевна Рева[2]

[1,2]Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия
[1]✉Antonova.aaleks@dvfu.ru, http://orcid.org/0009-0004-2476-9276
[2]reva.gv@dvfu.ru, http://orcid.org/0000-0001-6502-4271

Аннотация. Глиобластома является наиболее агрессивной первичной опухолью центральной нервной системы с крайне низкими показателями выживаемости. Современный стандарт в лечении зачастую становится неэффективным из-за развития у опухоли резистентности к лечению, в первую очередь эта резистентность опосредована за счет глиомных стволовых клеток. Целью данного исследования является анализ современных данных о роли изменений метаболизма железа в патогенезе глиобластомы и оценка перспектив терапевтических стратегий, направленных на индукцию ферроптоза для преодоления резистентности к химиотерапии, а также проанализированы перспективы адресной доставки препаратов в клетки опухоли. Опухолевые клетки, особенно стволовые, гиперэкспрессируют рецепторы трансферрина для обеспечения повышенной потребности в железе, необходимого для пролиферации и функционирования митохондрий. Однако высокая внутриклеточная концентрация железа создает риск индукции ферроптоза — железо-зависимого механизма клеточной гибели, опосредованного перекисным окислением липидов. Опухоль имеет защитные механизмы, позволяющие клеткам глиобластомы клеткам избегать ферроптоза: гиперактивация системы глутатионпероксидазы, сигнальных путей NRF2 и STAT3, а также работу альтернативных антиоксидантных систем, данные механизмы играют ключевую роль в устойчивости клеток к окислительному стрессу и действию химиотерапевтических препаратов. В качестве перспективных терапевтических стратегий выделены: прямая индукция ферроптоза, подавление антиоксидантной защиты опухолевых клеток и использование гиперэкспрессии рецепторов трансферрина для таргетной доставки лекарственных препаратов. Метаболизм железа и регуляция ферроптоза являются критическими факторами жизнеспособности клеток глиобластомы и их устойчивости к терапии. Воздействие на эти процессы, в частности индукция ферроптоза в сочетании с адресной доставкой препаратов через гематоэнцефалический барьер, представляет собой многообещающую стратегию для повышения эффективности лечения ГБ и преодоления химиорезистентности.

Ключевые слова: глиобластома, ферроптоз, метаболизм железа, химиорезистентность, глиомные стволовые клетки; антиоксидантная защита

Для цитирования: Антонова А.А. Особенности метаболизма железа в клетках глиобластомы / А.А. Антонова, Г.В. Рева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2026. – № 3. – С. 103-110. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-3-18.

FEATURES OF IRON METABOLISM IN GLIOBLASTOMA CELLS

Anastasia A. Antonova[1]✉, Galina V. Reva[2]

[1,2]Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia
[1]✉Antonova.aaleks@dvfu.ru, http://orcid.org/0009-0004-2476-9276
[2]reva.gv@dvfu.ru, http://orcid.org/0000-0001-6502-4271

Abstract. Glioblastoma is the most aggressive primary tumor of the central nervous system, characterized by extremely low survival rates. The current standard of treatment often becomes ineffective due to the development of therapy resistance, which is primarily mediated by glioma stem cells. The aim of this study is to analyze current data on the role of altered iron metabolism in the pathogenesis of glioblastoma and to evaluate the prospects of therapeutic strategies aimed at inducing ferroptosis to overcome chemotherapy resistance, as well as to assess the potential of targeted drug delivery to tumor cells. Tumor cells, especially stem cells, hyperexpress transferrin receptors to meet the increased iron demand required for proliferation and mitochondrial function. However, high intracellular iron concentrations create a risk of inducing ferroptosis – an iron-dependent cell death mechanism mediated by lipid peroxidation. The tumor possesses protective mechanisms that allow glioblastoma cells to evade ferroptosis: hyperactivation of the glutathione peroxidase system, the NRF2 and STAT3 signaling pathways, as well as the activity of alternative antioxidant systems. These mechanisms play a key role in cell resistance to oxidative stress and chemotherapeutic agents. The following are identified as promising therapeutic strategies: direct induction of ferroptosis, suppression of antioxidant defense in tumor cells, and the use of transferrin receptor hyperexpression for targeted drug delivery. Iron metabolism and the regulation of ferroptosis are critical factors determining the viability of glioblastoma cells and their resistance to therapy. Targeting these processes, in particular the induction of ferroptosis combined with targeted drug delivery across the blood-brain barrier, represents a promising strategy to improve the effectiveness of glioblastoma treatment and overcome chemoresistance.

Keywords: glioblastoma, ferroptosis, iron metabolism, chemoresistance, glioma stem cells; antioxidant protection

For citation: Antonova A.A. Features of iron metabolism in glioblastoma cells / A.A. Antonova, G.V. Reva // Far Eastern medical journal. – 2026. – № 3. – P. 103-110. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2026-3-18.

Глиобластома (ГБ) является наиболее агрессивной первичной злокачественной опухолью центральной нервной системы [1, 2]. Согласно данным CBTRUS (Центральный реестр опухолей головного мозга США), в 2015–2019 гг. ГБ составляла 50,1 % всех первичных злокачественных опухолей головного мозга и 14,2 % всех опухолей ЦНС, ежегодно регистрировалось 12 652 новых случая [1]. В 2017–2021 гг. соответствующие показатели составили 51,5 %, 13,9% и 13 073 случая в год [2]. Доля ГБ среди злокачественных опухолей увеличилась с 50,1 % до 51,5 %; абсолютное число случаев возросло с 12 652 до 13 073 в год, однако для подтверждения статистической значимости требуется расчет с учетом размера выборки. Средний возраст пациентов – 65 лет, пик заболеваемости приходится на 75–84 года [1]. Однолетняя выживаемость варьирует в зависимости от возраста: 57,1 % (0–14 лет), 76,8 % (15–39 лет) и 40,6 % (старшая группа); пятилетняя выживаемость – 19,9 %, 26,6 % и 5,6 % соответственно; средняя выживаемость по всем возрастам составляет 42,7 % (1 год) и 6,9 % (5 лет) [1]. В отчете за 2017–2021 гг. отмечено повышение однолетней и пятилетней выживаемости в каждой возрастной группе в среднем на 1–2 процентных пункта; средняя выживаемость по всем возрастам достигла 43,2 % и 7,1 % соответственно [2]. Данная динамика объясняется совершенствованием терапии и ранней диагностикой, однако выживаемость остается низкой.

Несмотря на отсутствие систематизированных данных о распространенности глиобластомы по всей популяции, проживающей в Российской Федерации, имеются данные по некоторым российским регионам. В исследовании, проведенном «Северным государственным медицинским университетом», отмечен рост заболеваемости глиобластомой у населения Архангельской области в период между 2000 и 2020 годом с ежегодным приростом в 6,2 % (с 1 случая на 100 тыс. человек до 2,1 случаев на 100 тыс. человек) [3].

Стимулирует поиск эффективных методов лечения глиобластомы высокая смертность и низкая продолжительность жизни. Медиана выживаемости при глиобластоме составляет от 2 до 16 месяцев [4] – более благоприятный прогноз наблюдается у молодых пациентов и в тех случаях, когда была выполнена радикальная операция, проведена химиолучевая терапия и выявлено метилирование промотора MGMT. Каждый из этих факторов оказывает самостоятельное, независимое от других влияние на прогноз [5].

Золотым стандартом лечения глиобластом в России на сегодняшний день является хирургическая резекция, химиотерапия и лучевая терапия [6] (протокол Stupp). К уже имеющимся классическим комбинациям были предложены и другие перспективные методы лечения: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, вакцины, терапия с использованием CAR-T клеток и вирусная терапия, система адресной доставки лекарств [7], но ни один из методов пока еще не успел зарекомендовать себя и пройти 3 фазу клинических испытаний [8], что вынуждает продолжать поиск альтернативных, более эффективных методов.

На сегодняшний день велико количество открытых учеными молекулярных маркеров ГБ, механизмов генетических и эпигенетических изменений, наблюдаемых в опухоли [9]. Однако ГБ – высоко гетерогенная опухоль, что усложняет таргетную терапию и требует больших затрат ресурсов на каждого пациента.

Несмотря на важность изучения системных взаимосвязей, ключевым звеном в патогенезе глиобластомы остается внутриклеточный метаболизм,

и в частности – нарушения гомеостаза железа. Выявление универсального ключевого механизма патогенеза глиобластом могло бы существенно повысить медиану выживаемости пациентов, обеспечивая временной задел для разработки персонализированной терапии.

Глиобластома берет свое начало из глиомных стволовых клеток (ГСК). Данные клетки имеют значительные генетические и эпигенетические аберрации, например активированные сигнальные пути mTOR, MYC и др.; именно эти клетки могут стоять за устойчивостью опухоли к химиотерапии [10]. Попадая в периваскулярную нишу, ГСК начинают синтезировать цитокины, привлекая моноциты крови и превращая их в проопухолевый М2 фенотип, в котором происходит лактилирование гистонов, в результате чего макрофаг начинает синтезировать помимо лактата противовоспалительный IL-10 [11]. Данный эффект приводит к подавлению активности Т-цитотоксических клеток и, следовательно, к опухолевой иммуносупрессии. Синтезируемые в опухолевой нише факторы роста обеспечивают аномальную пролиферацию клеток глиобластомы, а там, где высокий уровень пролиферации – там и повышенный расход клеточных ресурсов, включая ионы железа.

Быстро делящиеся клетки глиобластомы испытывают повышенную нужду в железе для работы рибонуклеотидредуктазы (RRM2) с целью обеспечения повышенного синтеза дезоксирибонуклеотидов [12]; для обеспечения процессов деления необходима гиперфункция митохондрий, которая также зависит от содержания железа в железосерных комплексах дыхательной цепи [12].

Главными входными воротами для железа в клетки глиобластомы, и в особенности в ГСК, являются рецепторы трансферрина-1 (TfR1). Экспрессия этого белка-рецептора увеличивается за счет активации транскрипции кодирующего его гена *TFRC*, что может быть достигнуто несколькими механизмами.

1. При активации фактора транскрипции HIF-1α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha). HIF-1α синтезируется в условиях дефицита кислорода и железа [13], что характерно для многих злокачественных опухолей, включая глиобластомы.

2. При синтезе цитокинов опухолевыми клетками и клетками микроокружения:

IL-1β и TNF-α синтезируются опухоль-ассоциированными макрофагами (М2-подтип), клетками глиобластомы и микроглией [14, 15]. Их влияние на экспрессию TfR1 опосредовано стабилизацией HIF-1α [16];

IL-6, источником которого являются те же клетки, активирует сигнальный путь JAK/STAT3. Активация данного пути ведет к усилению пролиферации клетки и ее метаболизма, что повышает потребность в железе и стимулирует синтез рецепторов к трансферрину [17].

3. При нарушении работы посттранскрипционной регуляции системой IRE/IRP (Iron-Responsive Elements/Iron Regulatory Proteins). В условиях дефицита железа белок IRP связывается с IRE-элементами на мРНК *TFRC*, предотвращая ее распад. При избытке железа IRP разрушается, и мРНК *TFRC* деградирует [18]. При активации онкогенного сигнального пути PI3K функция IRP нарушается [19]: этот белок больше не может стабилизировать мРНК *TFRC*, а также подавлять синтез ферритина [13].

Помимо активного захвата комплексов железа через TfR1, глиомные стволовые клетки способны запасать железо, связывая его с ферритином, а также захватывать ферритиновые комплексы из внеклеточного пространства [20]. После поглощения железа клеткой в комплексе с трансферрином через TfR1, Fe^{3+} высвобождается из комплекса и восстанавливается в эндосоме до Fe^{2+}, после чего с помощью двухвалентного транспортера металлов DMT1 (divalent metal transporter 1) выводится в цитозоль [20].

При такой нагрузке железом неопухолевая клетка должна подвергнуться клеточной гибели путем ферроптоза – процесса, для которого характерно накопление железа и последующее образование гидропероксидов липидов и активных форм кислорода. Смертельный эффект опосредован двумя механизмами: за счет реакций, способствующих образованию липидных пероксидов (например, реакция Фентона), и за счет снижения активности антиоксидантных систем [21]. Исходя из этих данных, логично было бы ожидать неизбежной гибели опухолевых клеток путем ферроптоза, однако глиомные стволовые клетки имеют в своем арсенале механизмы, позволяющие им избегать гибели в течение длительного времени.

Основной системой, предотвращающей повреждение мембран клетки вследствие перекисного окисления липидов, является глутатионпероксидаза фосфолипидов (GPX4). GPX4 катализирует восстановление гидропероксидов жирных кислот, уже встроенных в мембраны, до нетоксичных спиртов [22]. Одной из причин повышенной активности этой антиоксидантной системы является активация сигнального пути STAT3/GPX4 под воздействием сверхэкспрессии онкогенного белка SLC10A3 [23]. SLC10A3 увеличивает синтез мРНК STAT3 и способствует его фосфорилированию и транслокации в ядро, где STAT3 связывается с промоутером гена GPX4, усиливая его синтез [23].

Антиоксидантная активность GPX4 напрямую зависит от внутриклеточного пула цистина, который поступает в клетку через антипортер xc^- в обмен на глутамат. Регуляция работы этого транспортера осуществляется преимущественно на уровне транскрипции гена SLC7A11 под контролем нескольких факторов: NRF2 [24], стресс-индуцируемого фактора ATF4 [25], а также сигнального каскада PI3K/GSK-3β, ведущего к активации ATF4 [26].

Схожим с GPX4 образом действует фактор, родственный ядерному фактору эритропоэтина 2 (NRF2); его повышенная экспрессия при ГБ связана с более

низкой выживаемостью пациентов [21]. NRF2 повышает экспрессию генов-мишеней: гемоксигеназы-1 (HO-1) и хинон-оксидоредуктазы 1 (NQO1). HO-1 снижает пул токсичного лабильного железа в клетке и индуцирует синтез ферритина, который связывает лабильное железо, изолируя его от реакций с образованием АФК [27]. NQO1 восполняет пул антиоксидантов, увеличивая устойчивость опухолевых клеток к окислительному стрессу [28]. Транслокация в ядро NRF2 и повышение экспрессии генов-мишеней происходит при ингибировании аполипопротеином C1 (APOC1) негативного контроля KEAP1 над NRF2 [29]. Параллельно APOC1 усиливает синтез глутатиона и, как следствие, активность GPX4 [29].

Для клеток глиобластомы характерна активация и других ингибиторов ферроптоза, не зависящих от GPX4. Однако эти пути менее изучены. Тем не менее, открыта функция белка FSP1 (ферроптоз-супрессор 1), который восстанавливает убихинон (CoQ10) до убихинола ($CoQ10H_2$). Убихинол отдает атом водорода для нейтрализации липидных радикалов, превращаясь в окисленную форму — убихинон [30]. При ингибировании системы GPX4, FSP1 способен самостоятельно обеспечивать антиоксидантную защиту, ингибируя ферроптоз [30]. Возможно, также важен механизм переключения между двумя формами цитохромоксидазы (COX): COX4-1 и COX4-2. Экспрессия COX4-1 увеличивается в клетках, подвергшихся облучению и химиотерапии и приобретших резистентность. Эта форма, пока не ясными механизмами, снижает лабильный пул железа, предотвращая гибель клеток от окислительного стресса [31].

Результаты и обсуждение

Одним из ключевых препаратов для лечения глиобластомы является темозоломид (TMZ), который реализует свое противоопухолевое действие, в частности, через индукцию ферроптоза [32]. Данный эффект TMZ опосредован повышением экспрессии транспортера двухвалентных металлов DMT1, что усиливает поступление Fe^{2+} из эндосом в цитозоль. В результате происходит насыщение лабильного пула железа и истощение антиоксидантных систем. Кроме того, темозоломид подавляет сигнальный путь Nrf2/HO-1 [32].

Несмотря на доказанную эффективность TMZ в терапии ГБ [33], его применение часто ограничено приобретенной резистентностью. Данная устойчивость может быть обусловлена несколькими факторами. Во-первых, клетки ГБ обладают высоким репарационным потенциалом, позволяющим эффективно восстанавливать повреждения ДНК, вызванные алкилированием. Во-вторых, важную роль играет усиление антиоксидантной защиты, а также снижение уровня лабильного пула железа за счет его связывания с ферритином.

Парадоксальным механизмом адаптации является снижение экспрессии ферропортина-1 (FPN1) [34]. Уменьшение количества этого единственного клеточного экспортера железа ведет к накоплению Fe^{2+} внутри клетки, что, казалось бы, должно способствовать ферроптозу. Однако в условиях хронического воздействия TMZ клетки ГБ, по-видимому, компенсаторно активируют другие защитные системы, что позволяет им выживать и использовать накопленное железо для пролиферации. При резистентности к TMZ эффективным оказался комплекс оксалиплатина (OXP) с ферритином; эффект был опосредован увеличением содержания перекисных соединений и дополнительной нагрузкой железом. При действии данной комбинации отмечалось уменьшение экспрессии FPN1 [34]. Однако действие OXP все еще непредсказуемо в отношении рисков [35, 36] и не обладает доказанной эффективностью [37, 38]. Это делает более перспективным поиск путей преодоления резистентности именно к TMZ.

Для преодоления резистентности глиобластомы перспективным подходом является воздействие на регуляцию метаболизма железа. Одна из ключевых стратегий — индукция ферроптоза. Некоторые клеточные линии ГБ с определенными генетическими мутациями обладают повышенной чувствительностью к ферроптозу: опухоли с мутациями TP53 [39], сочетанными мутациями IDH1 и ATRX [40], а также с изолированными мутациями IDH1 [41, 42].

Активно исследуются молекулы, селективно индуцирующие ферроптоз. Высокую эффективность в доклинических моделях продемонстрировал комплекс суперпарамагнитного $MnFe_2O_4$, нагруженный дигидроартемизинином (DHA) [43]. Другой пример – комбинация TMZ с галоперидолом; ее противоопухолевая активность существенно выше монотерапии TMZ, что связывают с индукцией ферроптоза [44].

Усиление действия химиотерапевтических агентов может быть достигнуто подавлением ключевых антиоксидантных систем. Ингибирование GPX4 с помощью классических индукторов ферроптоза RSL3 и FIN56 приводит к накоплению липидных перекисей и гибели клеток [45]. RSL3 подавляет ферментативную активность GPX4, тогда как FIN56 способствует снижению количества самого белка. Однако системное подавление антиоксидантной защиты может вызвать необратимое повреждение здоровых нейронов, поэтому применение таких ингибиторов возможно лишь при условии их селективной доставки в опухоль. Дополнительной мишенью может служить FSP1, а его индуктор FSEN1 рассматривается как компонент комбинированной терапии [46].

Перспективны также воздействие на сигнальные пути, регулирующие антиоксидантную защиту (например, ингибирование оси AKT/mTORC1/GPX4) [47], и методы геномного редактирования, направленные на преодоление устойчивости к ферроптозу [48].

Отдельная стратегия таргетной терапии осно-

вана на уникальных особенностях импорта железа в клетках ГБ. Гиперэкспрессия TfR1 на опухолевых клетках [13] и неестественная экспрессия рецептора трансферрина 2-го типа (TfR2) на эндотелии сосудов головного мозга [49] создают возможность для адресной доставки лекарств. Использование трансферрина в качестве вектора позволило значительно увеличить накопление противоопухолевых агентов в клетках ГБ в экспериментальных моделях [50-52].

Альтернативный подход — ограничение доступности железа с помощью хелаторов, например деферипрона [53]. Однако системное применение хелаторов неселективно: оно будет препятствовать поступлению железа в здоровые ткани и потенциально усугублять гипоксию в микроокружении опухоли, что ограничивает терапевтический потенциал этого метода.

Важно подчеркнуть, что индукция ферроптоза эффективна и при других злокачественных новообразованиях. Она рассматривается как механизм преодоления резистентности к сорафенибу при гепатоцеллюлярной карциноме [54], как перспективная стратегия терапии хронического лимфоцитарного лейкоза [55] и как способ элиминации клеток ретинобластомы, устойчивых к карбоплатину [56].

Выводы

Исходя из данных обзора, можно утверждать о наличии изменений в метаболизме железа в клетках глиобластомы. Увеличивается импорт железосодержащих комплексов через TfR1, но при этом предпринимаются меры по предотвращению окислительного стресса и ингибированию ферроптоза. Данные процессы приводят к усиленной пролиферации и устойчивости клеток глиобластомы.

Системное действие препаратов, направленных на индукцию ферроптоза, может вызвать токсический для всего организма эффект, особенно опасно это воздействие для здоровых нервных клеток. Поэтому для значительного продвижения в терапии глиобластомы необходимо решить вопрос о точечной доставке препарата в опухоль.

Многие противоопухолевые препараты потенциально могут вызывать ферроптоз, а некоторые индуцируют его прямо или косвенно. Использование знаний о регуляции пула железа в опухолевых клетках позволит преодолеть резистентность к химиотерапии и повысить селективность действия. Главная задача при создании новых лекарственных молекул – обеспечение их селективного действия и способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Стратегии, направленные на индукцию ферроптоза, демонстрируют многообещающие результаты в доклинических исследованиях: в отличие от стандартной химиотерапии, они не только эффективно подавляют рост глиобластомы, но и позволяют преодолеть приобретенную резистентность, повышая чувствительность опухолевых клеток к лечению.

Список источников

1. Ostrom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019 // Neuro Oncol. – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. v1–v95. – DOI: 10.1093/neuonc/noac202.
2. Price M., Ballard C., Benedetti J., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017–2021 // Neuro Oncol. – 2024. – Vol. 26, № 6. – P. vi1–vi85. – DOI: 10.1093/neuonc/noae145.
3. Кальянго К., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Мерабишвили В.М., Вальков М.Ю. Рост заболеваемости глиобластомой на фоне уменьшения частоты опухолей головного мозга в 2000–2020 гг.: популяционное регистровое исследование // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2022. – Т. 86, № 5. – С. 28-36. – DOI: 10.17116/neiro20228605128.
   Kalyango K., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F., Merabishvili V.M., Valkov M.Yu. Increase in the incidence of glioblastoma against the background of a decrease in the frequency of brain tumors in 2000-2020: a population-based registry study // N.N. Burdenko Journal of Neurosurgery. – 2022. – Vol. 86, № 5. – P. 28-36. – DOI: 10.17116/neiro20228605128.
4. Bjorland L.S., Fluge O., Gilje B., Mahesparan R., Farbu E. Treatment approach and survival from glioblastoma: results from a population-based retrospective cohort study from Western Norway // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 3. – e043208. – DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043208.
5. Brown N.F., Ottaviani D., Tazare J., Gregson J., Kitchen N., Brandner S., Fersht N., Mulholland P. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Glioblastoma // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 13. – 3161. – DOI: 10.3390/cancers14133161.
6. Клинические рекомендации по первичным опухолям центральной нервной системы / Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2025. – URL: https://diseases.medelement.com/disease/первичные-опухоли-центральной-нервной-системы-кп-рф-2025/18743 (дата обращения: 10.03.2026).

Clinical guidelines for primary tumors of the central nervous system / Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Oncologists of Russia, All-Russian public organization «Russian Society of Clinical Oncology». – 2025. – URL: https://diseases.medelement.com/disease/primary-tumors-of-the-central-nervous-system-kp-rf-2025/18743 (Date of Access: 10.03.2026).

7. Кузнецова Н.С., Гурова С.В., Гончарова А.С., Заикина Е.В., Гусарева М.А., Зинькович М.С. Современные подходы к терапии глиобластомы // Южно-российский онкологический журнал. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 52-64. – DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-6.
   Kuznetsova N.S., Gurova S.V., Goncharova A.S., Zaikina E.V., Gusareva M.A., Zinkovich M.S. Modern approaches to glioblastoma therapy // South-Russian Journal of Oncology. – 2023. – Vol. 4, № 1. – P. 52-64. – DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-6.
8. Wang L.B., Karpova A., Gritsenko M.A., Kyle J.E., Cao S., Li Y., Rykunov D., Colaprico A., Rothstein J.H., Hong R., et al. Proteogenomic and metabolomic characterization of human glioblastoma // Cancer Cell. – 2021. – Vol. 39, № 4. – P. 509-528.e20. – DOI: 10.1016/j.ccell.2021.01.006.
9. Lan Z., Li X., Zhang X. Glioblastoma: An Update in Pathology, Molecular Mechanisms and Biomarkers // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25, № 5. – 3040. – DOI: 10.3390/ijms25053040.
10. Шевченко В.Е., Арноцкая Н.Е., Кушнир Т.И., Брюховецкий А.С. Транскриптомный анализ нейральных стволовых и прогениторных клеток в сравнении со стволовыми клетками глиобластомы // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т. 10, № 4. – С. 137-148. – DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-4-137-148.
    Shevchenko V.E., Arnotskaya N.E., Kushnir T.I., Bryukhovetsky A.S. Transcriptome analysis of neural stem and progenitor cells in comparison with glioblastoma stem cells // Advances in Molecular Oncology. – 2023. – T. 10, № 4. – P. 137-148. – DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-4-137-148.
11. De Leo A., Ugolini A., Yu X., Scirocchi F., Scocozza D., Peixoto B., Pace A., D'Angelo L., Liu J.K.C., Etame A.B., et al. Glucose-driven histone lactylation promotes the immunosuppressive activity of monocyte-derived macrophages in glioblastoma // Immunity. – 2024. – Vol. 57, № 5. – P. 1105-1123.e8. – DOI: 10.1016/j.immuni.2024.04.006.
12. Chitambar C.R., Al-Gizawiy M.M., Alhajala H.S., Pechman K.R., Wereley J.P., Wujek R., Clark P.A., Kuo J.S., Antholine W.E., Schmainda K.M. Gallium Maltolate Disrupts Tumor Iron Metabolism and Retards the Growth of Glioblastoma by Inhibiting Mitochondrial Function and Ribonucleotide Reductase // Mol. Cancer Ther. – 2018. – Vol. 17, № 6. – P. 1240-1250. – DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1009.
13. Caverzan M.D., Ibarra L.E. Advancing glioblastoma treatment through iron metabolism: A focus on TfR1 and Ferroptosis innovations // Int. J. Biol. Macromol. – 2024. – Vol. 278, Pt. 2. – 134777. – DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134777.
14. Wen J., Liu D., Zhu H., Shu K. Microenvironmental regulation of tumor-associated neutrophils in malignant glioma: from mechanism to therapy // J. Neuroinflammation. – 2024. – Vol. 21. – 226. – DOI: 10.1186/s12974-024-03222-4.
15. Montemurro N., Pahwa B., Tayal A., Shukla A., De Jesus Encarnacion M., Ramirez I., Nurmukhametov R., Chavda V., De Carlo A. Recurrent Glioblastoma as a Prognostic Factor in the Synergistic System of the Tumor Microenvironment // Neurol. Int. – 2023. – Vol. 15. – P. 595-608. – DOI: 10.3390/neurolint15020037.
16. Malkov M.I., Lee C.T., Taylor C.T. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 9. – 2340. – DOI: 10.3390/cells10092340.
17. Gomes I., Oliveira R.J.S., Girol A.P. Signaling pathways in glioblastoma // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2025. – Vol. 209. – 104647. – DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104647.
18. Galy B., Conrad M., Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. 133–155. – DOI: 10.1038/s41580-023-00648-1.
19. Gupta P., Singh P., Pandey H.S., Seth P., Mukhopadhyay C.K. Phosphoinositide-3-kinase inhibition elevates ferritin level resulting depletion of labile iron pool and blocking of glioma cell proliferation // Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. – 2019. – Vol. 1863, № 3. – P. 547-564. – DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.12.013.
20. Shesh B., Slagle-Webb B., Shenoy G., Khristov V., Zacharia B.E., Connor J.R. Uptake of H-ferritin by Glioblastoma stem cells and its impact on their invasion capacity // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 149. – P. 9691-9703. – DOI: 10.1007/s00432-023-04864-2.
21. Lei P., Bai T., Sun Y. Mechanisms of Ferroptosis and Relations With Regulated Cell Death: A Review // Front. Physiol. – 2019. – Vol. 10. – 139. – DOI: 10.3389/fphys.2019.00139.
22. Yang X., Liu Y., Wang Z., Jin Y., Gu W. Ferroptosis as a new tool for tumor suppression through lipid peroxidation // Commun. Biol. – 2024. – Vol. 7. – 1475. – DOI: 10.1038/s42003-024-07180-8.
23. Sun Q., Lu H., Yuan F., Zhao Q., Wei Y., Wang R., Chen Q., Liu B. SLC10A3 regulates ferroptosis of glioblastoma through the STAT3/GPX4 pathway // Sci. Rep. – 2025. – Vol. 15. – 21259. – DOI: 10.1038/s41598-025-05866-5.
24. Fan Z., Wirth A.K., Chen D., Wruck C.J., Rauh M., Buchfelder M., Savaskan N.N. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis // Oncogenesis. – 2017. – Vol. 6. – e371. – DOI: 10.1038/oncsis.2017.65.
25. Chen D., Fan Z., Rauh M., Buchfelder M., Eyupoglu I.Y., Savaskan N. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal

cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner // Oncogene. – 2017. – Vol. 36, № 40. – P. 5593–5608. – DOI: 10.1038/onc.2017.146.
26. Lewerenz J., Baxter P., Kassubek R., Albrecht P., Van Liefferinge J., Westhoff M.A., Halatsch M.E., Karpel-Massler G., Meakin P.J., Hayes J.D., et al. Phosphoinositide 3-kinases upregulate system xc(-) via eukaryotic initiation factor 2α and activating transcription factor 4 – A pathway active in glioblastomas and epilepsy // Antioxid. Redox Signal. – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 2907-2922. – DOI: 10.1089/ars.2013.5455.
27. Li X., Chen J., Yuan S., Zhuang X., Qiao T. Activation of the P62-Keap1-NRF2 Pathway Protects against Ferroptosis in Radiation-Induced Lung Injury // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2022. – Vol. 2022. – 8973509. – DOI: 10.1155/2022/8973509.
28. Stojanovic N.M., Mitić M., Ilić J., Radić M., Radisavljević M., Baralić M., Krstić M. Natural Source of Drugs Targeting Central Nervous System Tumors-Focus on NAD(P)H Oxidoreductase 1 (NQO1) Activity // Brain Sci. – 2025. – Vol. 15, № 2. – 132. – DOI: 10.3390/brainsci15020132.
29. Zheng X.J., Chen W.L., Yi J., Li W., Liu J.Y., Fu W.Q., Ren L.W., Li S., Ge B.B., Yang Y.H., et al. Apolipoprotein C1 promotes glioblastoma tumorigenesis by reducing KEAP1/NRF2 and CBS-regulated ferroptosis // Acta Pharmacol. Sin. – 2022. – Vol. 43. – P. 2977-2992. – DOI: 10.1038/s41401-022-00917-3.
30. 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. et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor // Nature. – 2019. – Vol. 575, № 7784. – P. 693-698. – DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
31. Ali M.Y., Oliva C.R., Flor S., Goswami P.C., Griguer C.E. Cytochrome c oxidase mediates labile iron level and radioresistance in glioblastoma // Free Radic. Biol. Med. – 2022. – Vol. 185. – P. 25-35. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.04.012.
32. Song Q., Peng S., Sun Z., Heng X., Zhu X. Temozolomide Drives Ferroptosis via a DMT1-Dependent Pathway in Glioblastoma Cells // Yonsei Med. J. – 2021. – Vol. 62, № 9. – P. 843-849. – DOI: 10.3349/ymj.2021.62.9.843.
33. Jezierzański M., Nafalska N., Stopyra M., Furgoł T., Miciak M., Kabut J., Gisterek-Grocholska I. Temozolomide (TMZ) in the Treatment of Glioblastoma Multiforme – A Literature Review and Clinical Outcomes // Curr. Oncol. – 2024. – Vol. 31, № 7. – P. 3994-4002. – DOI: 10.3390/curroncol31070296.
34. Li X., Cheng Y., Yang Z., Ji Q., Huan M., Ye W., Liu M., Zhang B., Liu D., Zhou S. Glioma-targeted oxaliplatin/ferritin clathrate reversing the immunosuppressive microenvironment through hijacking Fe2+ and boosting Fenton reaction // J. Nanobiotechnology. – 2024. – Vol. 22, № 93. – DOI: 10.1186/s12951-024-02376-w.
35. Martín-Ramírez R., González-Nicolás M.Á., Álvarez-Tosco K., et al. Cilastatin Modulates DPEP1- and IQGAP1-Associated Neuro-Glio-Vascular Inflammation in Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity // Cells. – 2025. – Vol. 14, № 16. – 1294. – DOI: 10.3390/cells14161294.
36. McKeage M.J., Hsu T., Screnci D., Haddad G., Baguley B.C. Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs // Br. J. Cancer. – 2001. – Vol. 85, № 8. – P. 1219-1225. – DOI: 10.1054/bjoc.2001.2024.
37. Shi M., Fortin D., Paquette B., Sanche L. Convection-enhancement delivery of liposomal formulation of oxaliplatin shows less toxicity than oxaliplatin yet maintains a similar median survival time in F98 glioma-bearing rat model // Invest. New Drugs. – 2016. – Vol. 34. – P. 269-276. – DOI: 10.1007/s10637-016-0340-0.
38. Charest G., Sanche L., Fortin D., Mathieu D., Paquette B. Glioblastoma treatment: bypassing the toxicity of platinum compounds by using liposomal formulation and increasing treatment efficiency with concomitant radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 84, № 1. – P. 244-249. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.054.
39. Huan X., Li J., Chu Z., Zhang H., Cheng L., Lun P., Du X., Chen X., Jiao Q., Jiang H. Dysregulation of Iron Homeostasis Mediated by FTH Increases Ferroptosis Sensitivity in TP53-Mutant Glioblastoma // Neurosci. Bull. – 2025. – Vol. 41. – P. 569-582. – DOI: 10.1007/s12264-024-01322-y.
40. Liu S., Xiao X., Li A., Ren C., Meng B., Huang X., Wang X., Zhang L., Xu M. IDH1 and ATRX mutations synergistically modulate cell proliferation and ferroptosis in glioblastoma cells // Am. J. Cancer Res. – 2025. – Vol. 15, № 12. – P. 5231-5244. – DOI: 10.62347/OXRW2934.
41. Canoll P., Mela A., Brand A., Mahajan A., Dovas A., Humala N., Kanangat S., Allison C.K., Sandra L., Trang T.T.N., et al. IDH-mutant inhibitors enhance the sensitivity of IDH1-mutant gliomas to cysteine-methionine deprivation and ferroptosis // bioRxiv. – 2026. (Preprint). – DOI: 10.64898/2026.01.30.702627.
42. Yang Y., Nie Y., Wu R., Wang X., Li H., Zhang L., Chen J., Zhao F., Liu S., Xu Q. Zinc protoporphyrin functions as a ferroptosis inducer to activate heme-BACH axis and potently suppress IDH1-mutant gliomas // Antioxid. Redox Signal. – 2025. – Vol. 44, № 4-6. – P. 145–163. – DOI: 10.1177/15230864251394709.
43. Yang X., Wu Y., Zhang J., Liu R., Liu X., Fang J., Chen X., Zhan Y., Guan Y., Wu X., Chen J. Transforming glioblastoma treatment: Magnetothermal induction of biomimetic ROS storm agents for autophagy-enhanced ferroptosis // Chem. Eng. J. – 2026. – Vol. 529. – 173045. – DOI: 10.1016/j.cej.2026.173045.
44. Shi L., Chen H., Chen K., Zhong C., Song C., Huang Y., Wang T., Chen L., Li C., Huang A. et al. The DRD2 Antagonist Haloperidol Mediates Autophagy-Induced Ferroptosis to Increase Temozolomide Sensitivity by Promoting

Endoplasmic Reticulum Stress in Glioblastoma // Clin. Cancer Res. – 2023. – Vol. 29, № 16. – P. 3172-3188. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3971.

45. Liu H., Forouhar F., Seibt T., Chen L., Wang X., Zhang Y., Li J., Wu Q., Zhao F., Huang S., Li P. Characterization of a patient-derived variant of GPX4 for precision therapy // Nat. Chem. Biol. – 2022. – Vol. 18. – P. 91-100. – DOI: 10.1038/s41589-021-00915-2.
46. Hendricks J.M., Doubravsky C.E., Weir E.J., Adams A.B., Baker C.D., Clark E.F., Davis G.H., Evans I.J., Frank K.L., Green M.N. Identification of structurally diverse FSP1 inhibitors that sensitize cancer cells to ferroptosis // Cell Chem. Biol. – 2023. – Vol. 30, № 9. – P. 1090-1103.e7. – DOI: 10.1016/j.chembiol.2023.07.003.
47. Cai J., Ye Z., Hu Y., Wang L., Chen X., Zhang H., Zhou Y., Sun K., Li M., Liu P. Fatostatin induces ferroptosis through inhibition of the AKT/mTORC1/GPX4 signaling pathway in glioblastoma // Cell Death Dis. – 2023. – Vol. 14, № 211. – DOI: 10.1038/s41419-023-05738-8.
48. Zhu M., Wu Y., Ou H., Li J., Wang Q., Chen S., Zhang Y., Liu W., Zhao X., Huang L. Targeting TRIM25 as a therapeutic strategy to enhance ferroptosis in glioblastoma cells // J. Nanobiotechnology. – 2026. – Vol. 24, № 20. – DOI: 10.1186/s12951-025-03908-8.
49. Calzolari A., Larocca L.M., Deaglio S., Finisguerra V., Bozzaro S., Testa U., Malavasi F. Transferrin receptor 2 is frequently and highly expressed in glioblastomas // Transl. Oncol. – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 123-134. – DOI: 10.1593/tlo.09274.
50. Colpan R.D., Ward E.B., Zhang D., Smith A.B., Johnson C.D., Brown E.F., Wilson G.H., Taylor I.J., Anderson K.L., Thomas M.N. Co-encapsulation of temozolomide and PbS quantum dots in apoferritin for transferrin receptor 1 targeting, imaging and treatment of glioblastoma // Nanoscale Adv. – 2025. – Vol. 7, № 21. – P. 6808-6818. – DOI: 10.1039/D5NA00557D.
51. Neves A.R., Vivès E., Boisguérin P., Quintela T., Costa D. Circadian-Tuned Peptide Drug/Gene Co-Delivery Nanocomplexes to Enhance Glioblastoma Targeting and Transfection // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 13. – 6130. – DOI: 10.3390/ijms26136130.
52. Ramalho M.J., Loureiro J.A., Coelho M.A.N., Pereira M.C. Transferrin Receptor-Targeted Nanocarriers: Overcoming Barriers to Treat Glioblastoma // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 279. – DOI: 10.3390/pharmaceutics14020279.
53. Sun H., Zhang J., Qi H., Wang L., Chen X., Liu Y., Zhou M., Zhao R., Huang W., Li G. Ferroptosis mechanisms and new therapeutic opportunities in glioblastoma // Cell Death Discov. – 2025. – Vol. 11, № 407. – DOI: 10.1038/s41420-025-02711-6.
54. Yang T., Han Y., Wang Y., Li X., Zhang H., Chen J., Liu S., Zhao Q., Wu P., Huang R. Psammaplysene D overcomes sorafenib resistance in liver cancer by targeting FGFR4/CYP26A1-retinoic acid axis to drive ferroptosis // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2026. – Vol. 45, № 44. – DOI: 10.1186/s13046-025-03622-1.
55. Böttcher M., Reemts L., Hengeveld P.J., Smith A., Johnson B., Williams C., Brown D., Jones E., Garcia F., Miller G. Immunoglobulin heavy-chain status and stromal interactions shape ferroptosis sensitivity in chronic lymphocytic leukemia // Signal Transduct. Target. Ther. – 2026. – Vol. 11, № 3. – DOI: 10.1038/s41392-025-02535-x.
56. Liu K., Huang J., Liu J., Wang X., Zhang Y., Chen L., Li M., Zhao F., Wu Q., Sun H. Induction of autophagy-dependent ferroptosis to eliminate drug-tolerant human retinoblastoma cells // Cell Death Dis. – 2022. – Vol. 13, № 521. – DOI: 10.1038/s41419-022-04974-8.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.07.2026.
The article was accepted for publication 12.07.2026.