

УДК 616-092.18

Е.М. Бакурова, И.И. Пацкань

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ОПУХОЛИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) реализуется во время эмбриогенеза, при репаративной регенерации, при хроническом воспалении с развитием фиброобразования, а также в опухолях [1]. Реализуя ЭМП, эпителиальные клетки теряют свои основные признаки, приобретают фибробластоподобную форму. Эти изменения обусловлены снижением экспрессии E-кадгерина, ламинина, интегринов мембран. В результате нарушаются межклеточные контакты, клеточно-матриксная адгезия [2]. На фоне угнетения экспрессии цитокератинов появляется способность экспрессировать виментин и α -гладкомышечный актин, обеспечивающих подвижность и миграцию. Активация металлопротеиназ обеспечивает протеолиз внеклеточного матрикса, белковых компонентов базальных мембран [3, 4], способствует инвазии и метастазированию. ЭМП увеличивает жизнеспособность клеток, препятствуя их апоптозу. Клетки приобретают черты стволовых, становятся иммуно- химио- и радиорезистентными. ЭМП – причина формирования агрессивных свойств эпителиальных опухолей [5].

В настоящее время описаны эффекты основных мезенхимальных регуляторных генов, индуцирующих ЭМП, в частности Snail-генов и др. В развитии ЭМП также важно взаимодействие ряда факторов транскрипции. В частности, ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF- κ B), помимо своих ангиогенных, антиапоптотических эффектов, участвует в стабилизации Snail, предотвращая его деградацию в протеасомах [6, 7].

Определенный интерес вызывает роль активных форм кислорода (АФК) в развитии ЭМП путем активации ряда онкогенов, т.ч. Snail, или факторов транскрипции (в частности, NF- κ B) [8]. Некоторые исследователи даже отводят АФК ведущую роль в обеспечении выживаемости опухолевых клеток [3]. Заметим, что такие АФК как анион супероксида, пероксид водорода ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2) сами играют роль сигнальных молекул, стимулируют главные компоненты неоваскулогенеза – прогениторные эндотелиальные клет-

ки [7]. Таким образом, исследование путей генерации опухолью $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 позволит изучить некоторые метаболические особенности ЭМП, реализуемого опухолями различных локализаций. Важную роль в их детоксикации играют супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГПО) – одни из ключевых ферментов антиоксидантной системы.

Также отметим участие катионов металлов переменной валентности, прежде всего железа, в формировании наиболее агрессивных АФК. В частности, в неферментативных реакциях Фентона и Хабера-Вейса металлы с переменной валентностью инициируют превращение пероксида водорода в наиболее токсичный гидроксильный радикал ($HO\cdot$), стимулирующий инвазию и ангиогенез. Само ионизированное железо способно инициировать процессы апоптоза в дифференцированных клетках, т.н. ферроптоз [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать особенности активности ферментов-антиоксидантов, содержание железа, определить возможную взаимосвязь с развитием ЭМП в опухолях различных локализаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами исследованы 25 случаев немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) T2N0-2M0 и T₃N₀₋₂M₀ стадий, из них – 13 случаев плоскоклеточного рака, 10 аденокарцином, 2 случая нейроэндокринных опухолей. Также исследованы 10 образцов тканей распространенного рака желудка (РЖ) и 12 – рака кишечника (РК), соответствовавших T₃N_{0-x}M₀ стадии. Активность ферментов определяли в сопоставлении с индивидуальным контролем. В качестве контроля использовали нетрансформированные визуально ткани края резекции.

Активность СОД определяли спектрофотометрически, регистрируя при 480 нм подавление

самопроизвольного окисления адреналина при pH 10,2 [10]. За 1 условную единицу активности СОД принимали активность, замедляющую его самоокисление в 2 раза. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) оценивали по изменению уровней глутатиона восстановленного, определяя его производные с 2-нитро-5-тиобензоатом [10].

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии (спектрометр атомно-эмиссионный СЭВ-30) определяли содержание железа в тканях распространённого рака желудка и кишечника. Наряду с тканевыми уровнями железа определяли его содержание в эритроцитах крови. При этом учитывали их локальность в системном кровотоке, исследуя образцы крови, взятой во время операции из локтевой вены, а также из вены, выносящей кровь от оперируемого отдела желудка или кишечника.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью адаптированных к биомедицинским исследованиям программ «MedStat» и «Statistica 5.5» (StatSoft). Данные не подчинялись закону нормального распределения, поэтому представлены в виде медианного значения (Me) и интервала между 25-м и 75-м процентилями (первый и третий квартили (Q1; Q3)). Различия между тремя и более группами устанавливали с помощью критерия множественных сравнений Краскела-Уоллиса (H). Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни. Корреляционную взаимосвязь между признаками анализировали, рассчитывая ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r).

Патоморфологические и иммуногистохимические исследование и описание его результатов проводилось проф. Василенко И. В., доц. Кондратьюком Р. Б. Иммуногистохимическим методом определяли особенности экспрессии эпителиальных маркеров (панцитокератина AE1/AE3, цитокератина 18), клеточно-клеточной адгезии (E-кадгерина), а также регистрировали появле-

ние экспрессии мезенхимальных маркеров (визентина, альфа-гладкомышечного актина) [1]. Авторы статьи выражают искреннюю благодарность за предоставленную возможность провести сравнительный анализ особенностей метаболизма опухоли и её патоморфологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, активность ферментов-антиоксидантов в образцах нетрансформированной слизистой желудка не отличалась от активности в слизистой оболочке кишечника. Активность СОД и ГПО в гомогенатах их аденокарцином также не зависели от локализации (p = 0,86 и p = 0,82). Для дальнейшего анализа они были объединены в группу аденокарцином желудка и кишечника (АЖК). Для опухолевой активности СОД не установлено достоверных отличий по сравнению с нетрансформированными тканями, служившими индивидуальным контролем. Так, в образцах НМРЛ медианные значения активности СОД составили 0,91 (Q1; Q3), соответственно: 0,71; 1,43) Ед. В контроле – 1,03 (0,84; 1,12) Ед (p = 0,81). В АЖК 1,32 (0,99; 1,72) Ед (контроль 1,11 (0,94; 1,53) Ед; p = 0,68). При этом, как в образцах НМРЛ, так и в образцах АЖК активность ГПО была снижена по сравнению с нетрансформированными тканями. В НМРЛ медианные значения активности ГПО составили 2,89 (1,85; 4,21) нмоль/мин-мг (контроль 3,43 (2,27; 5,08) нмоль/мин-мг; p < 0,05). В АЖК 1,61 (1,07; 2,11) нмоль/мин-мг (контроль 2,20 (1,63; 3,15) нмоль/мин-мг; p < 0,05). Для активности ГПО выявлена отрицательная связь с патологией (ранговый коэффициент корреляции Спирмена r = - 0,47, p < 0,05). При этом в гомогенатах НМРЛ она была выше, чем в карциномах АЖК (U критерий Манна-Уитни = 111,50, Z = 3,06, p = 0,002). Согласно критерия множественных сравнений Краскела-Уоллиса (H) и медианного теста (χ^2) выявили, что активность ГПО органоспецифична и связана с локализацией опухоли: H = 9,31, $\chi^2 = 9,09$ (p = 0,002).

Активность ферментов АОС в опухолях различной локализации, (Me; (Q1; Q3))

Таблица.

Фермент	СОД		p	ГПО		p
	Контроль	Опухоль		Контроль	Опухоль	
НМРЛ	0,80	0,69	0,03	5,12	3,30	0,01
I кластер	(0,74; 0,98)	(0,55; 0,70)		(2,61; 5,91)	(2,11; 4,00)	
НМРЛ	1,14	1,38	0,07	3,03	2,16	0,29
II кластер	(1,01; 1,38)	(1,20; 1,46)		(1,80; 4,00)	(1,45; 4,22)	
АЖК	1,08	1,00	0,01	2,22	1,88	0,08
I кластер	(0,75; 1,33)	(0,63; 1,13)		(1,40; 3,04)	(1,03; 2,23)	
АЖК	1,41	1,72	0,02	2,23	1,52	0,08
II кластер	(0,96; 1,57)	(1,33; 2,26)		(1,96; 2,99)	(1,11; 2,00)	

Методом кластерного анализа исследовали метаболическую однородность карцином одной локализации. Установили, что по особенностям активности СОД исследуемые образцы опухолей в каждой группе статистически формировали по 2 кластера и в НМРЛ, и в АЖК (см. табл.). Данные по значениям активности ГПО по каждому индивидуальному образцу соответствовали определенному кластеру по активности СОД. Согласно результатам кластерного анализа установили, что для вторых кластеров карцином различной локализации было характерно повышение активности СОД и, наоборот, снижение активности ГПО. Причем оказалось, что во II-м кластере АЖК активность СОД была максимальной, достоверно выше, чем в НМРЛ ($p = 0,009$). При этом активность ГПО была минимальной ($U = 14,00$, $Z = -3,05$, $p = 0,002$ по сравнению с I-м кластером и кластерами НМРЛ). Установленные разнонаправленные изменения активности СОД и ГПО ведут к повышению уровня H_2O_2 , следовательно, способствуют реализации её регуляторных эффектов.

Как уже отмечалось, H_2O_2 активирует ряд онкогенов, способствующих реализации ЭМП [5, 7]. При этом, по своим эффектам пероксид водорода синергичен с ними, т.к. способен угнетать экспрессию E-кадгерина, отвечающего за межклеточные контакты; стимулировать экспрессию мезенхимальных маркеров – виментина, α -актина гладких мышц [5]. Клетки опухоли приобретают подвижность. Стимулирующие эффекты H_2O_2 на экспрессию матриксных металлопротеиназ также способствуют инвазии и метастазированию. Следовательно, была выявлена метаболическая неоднородность эпителиальных опухолей одной локализации, характеризующаяся повышением продукции H_2O_2 , что может способствовать развитию ЭМП. Эти ферментативные особенности были более характерны для вторых кластеров НМРЛ и АЖК.

Действительно, при сопоставлении с результатами патоморфологического исследования определили, что ЭМП наблюдалась преимущественно в опухолях, распределённых по результатам анализа во вторые кластеры, характеризовавшихся повышением уровней пероксида водорода (соответственно, в 100 % образцов опухолей, составлявших II кластер НМРЛ, и в 80 % образцов из II кластера АЖК).

Наряду с особенностями активности ферментов АОС исследовали содержание железа в образцах АЖК. В тканях аденокарцином желудка и кишечника медианные значения уровней железа составили 65,5 (Q1; Q3), соответственно: 49,0; 152,0 мкг/г. В то же время, в индивидуальном контроле его содержание было 43,5

(26,0; 97,5) мкг/г. При сравнении образцов тканей в каждом отдельном случае со своим индивидуальным контролем (опухоль/нетрансформированная ткань края резекции) уровни железа в тканях опухоли были выше, чем в контрольных тканях в 1,3-1,6 раза ($p = 0,03$). Повышение содержания железа в опухолях может способствовать формированию их агрессивного фенотипа путем усиления процессов перекисного окисления мембран, инициации процессов ферроптоза (апоптоза, стимулированного железом) в клетках микроокружения [11]. Как уже отмечалось выше, его ферментативное взаимодействие в строме с менее агрессивной H_2O_2 , способной к диффузии через мембрану генерирующей её опухолевой клетки, ведет к формированию самой токсичной АФК – гидроксильного радикала и развитию его эффектов на микроокружение опухоли. Можно предположить, что молекулярными особенностями патогенеза ЭМП опухолей может быть одновременное повышение уровней H_2O_2 и железа, кумуляция их прооксидантных эффектов.

В тоже время, неясен источник ионизированного железа в тканях опухолей, т.к. в живой клетке железо находится в связанной с белками, хелатированной форме. В настоящее время описан эффект пероксида водорода на гемпротеины, в частности цитохромы дыхательных цепей митохондрий, инициирующий выход из их состава иона железа [11]. Следовательно, можно предположить, что одним из источников ионов этого металла могут быть цитохромы клеток при их ферроптозе.

В ходе данного исследования, наряду с изучением содержания железа в тканях, было проведено сравнительное определение его содержания в эритроцитах периферической крови и в крови, оттекающей от пораженного органа. В клетках периферической крови уровни железа составляли 184,45 (127,20; 348,20) мкг/г. В оттекающей от опухоли крови этих же пациентов регистрировали содержание железа на уровне 132,75 (58,10; 239,0), что было достоверно ниже, чем эритроцитах периферического кровотока ($p = 0,005$). Установлена обратная связь между повышением содержания железа в опухоли и снижением его содержания в эритроцитах крови, оттекающей от пораженного органа ($\rho = -0,66$ т.е. отрицательная связь). Согласно ранее проведенным исследованиям, при распространенном раке в эритроцитах наблюдается усиление прооксидантных процессов. Это ведет к нарастанию уровней метгемоглобина, показана возможность его деградации и выхода липофильного гема через эритроцитарную мембрану, который из-за наличия железа и сам – мощ-

ный прооксидант. В связи с этим и выявленными особенностями в перераспределении уровней железа, можем предположить, что гемоглобин также мог быть дополнительным источником нарастания уровней железа в тканях опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярными особенностями патогенеза ЭМП при опухолевом росте может быть сочетанное повышение уровней пероксида водорода и ионов железа, способных кумулировать свои прооксидантные эффекты, активировать сигнальные пути эпителиально-мезенхимального перехода. Одним из возможных источников тканевого железа в опухолях, продуцирующих H_2O_2 , может быть гем, формирующийся при деградации гемоглобина эритроцитов.

Е.М. Бакурова, И.И. Пацкань

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ОПУХОЛИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Цель работы – в опухолях различных локализаций исследовать особенности активности ферментов-антиоксидантов, содержание железа, определить возможную взаимосвязь особенностей метаболизма с развитием эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП).

Материал и методы. Нами исследованы 25 случаев немелкоклеточного рака легких, 10 случаев рака желудка и 12 – рака кишечника, соответствовавших T3N0-xM0 стадии. Активность ферментов определяли в сопоставлении с индивидуальным контролем – тканями края резекции. Спектрофотометрически в гомогенатах опухолей были исследованы особенности активности ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Параллельно методом атомно-эмиссионной спектрометрии проводили сравнительное определение содержания железа в тканях и эритроцитах крови.

Результаты. Для опухолей немелкоклеточного рака легких, аденокарцином желудка и кишечника установлена их метаболическая неоднородность. По результатам анализа в морфологически однородных опухолях одной локализации выделены кластеры, ха-

рактеризовавшиеся повышением активности СОД, снижением активности глутатионпероксидазы (для неё установлена отрицательная связь с патологией ($\rho = -0,47, p < 0,05$)). Для опухолей изученных локализаций, реализующих ЭМП, характерен дисбаланс активности СОД и ГПО, который ведет к повышению уровней пероксида водорода и реализации его стимулирующих переход эффектов. Формированию агрессивного фенотипа карцином также способствует повышение уровней железа в тканях опухоли по сравнению с нетрансформированными тканями ($p = 0,03$). Установлена обратная связь между повышением содержания железа в опухоли и снижением его содержания в эритроцитах крови, оттекающей от пораженного органа (показатель корреляции Спирмена $\rho = -0,66$).

Заключение. Молекулярными особенностями патогенеза ЭМП может быть сочетанное повышение уровней пероксида водорода и ионов железа в опухоли. Поскольку пероксид водорода стимулирует способность белков высвобождать ионизированное железо, допускаем, что эритроциты могут стать источником железа для тканей опухоли.

Ключевые слова: пероксид водорода, железо, опухоль, эпителиально-мезенхимальный переход.

Е.М. Bakurova, I.I. Patskan

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

THE EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN THE TUMORS: MOLECULAR FEATURES OF PATHOGENESIS

The aim of our study is: to investigate the peculiarities of antioxidant system enzymes activity and iron content in tumors of various localizations, to determine a possible relationship between the metabolic features and epithelial-mesenchymal transition (EMT) development.

Material and Methods. We studied 25 samples of non-small cell lung cancer, 10 samples of gastric cancer and 12 samples of colon cancer T3N0-xM0 stage. The activity

of antioxidant system enzymes – superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO) – was studied spectrophotometrically in tumor homogenates. In parallel, a comparative determination of iron content in tissues and blood erythrocytes was performed by atomic emission spectrometry.

Results. For tumors of non-small cell lung cancer, gastric and intestinal adenocarcinomas their metabolic

heterogeneity was established. By the results of analysis in morphologically homogeneous tumors of the same localization we detected clusters of tumors characterized by increased activity of superoxide dismutase, decreased activity of glutathione peroxidase (negative relation with pathology ($p = -0,47$, $p < 0,05$)). The implementing EMT tumors of the studied localizations are characterized by an imbalance in the activity of SOD and GPO, which leads to an increase in the levels of hydrogen peroxide and the realization of its stimulating transition effects. The aggressive phenotype of carcinomas formation is also promoted by increased iron levels in tumor tissues as compared to non-transformed tissues ($p = 0.03$). There was found an inverse relationship between the increased

iron content in the tumor and its decreased content in erythrocytes of the blood flowing from the affected organ (Spearman correlation index $\rho = -0.66$). Since hydrogen peroxide stimulates the ability of proteins to release ionized iron, we assume that erythrocytes can become a source of iron for tumor tissues.

Conclusion. Molecular features of EMT pathogenesis may be the combined increase of hydrogen peroxide and iron ions levels in the tumor. Since hydrogen peroxide stimulates the ability of proteins to release ionized iron, we assume that red blood cells can become a source of iron for tumor tissues.

Key words: hydrogen peroxide, iron, epithelial tumors, epithelial-mesenchymal transition.

ЛИТЕРАТУРА

- Vasilenko I.V., Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Yarkov A.M. Epithelial-mesenchymal transition in main types of gastric carcinoma. *Clin. exp. Morphology*. 2021; 10 (2): 13-20. doi: 10.31088/CEM2021.10.2.13-20
- Zeng J., Li M., Xu J-Y. Aberrant ROS mediate cell cycle and motility in colorectal cancer cells through an oncogenic CXCL14 signaling pathway. *Front. in Pharmacol*. 2021; 12: 764015. doi: 10.3389/fphar.2021.764015
- Kumari S., Badana A.K., G M. M. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomark. Insights*. 2018; 13: 1-9. doi: 10.1177/1177271918755391
- Tabata S., Yamamoto M., Goto H. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and Yumoto cells. *Scientific Reports* 2018; 8: 6760. doi: 10.1038/s41598-018-25189-y
- Snezhkina A.V., Kudryavtseva A.V., Kardymon O.L. et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 6175804. doi: 10.1155/2019/6175804
- Yu Q., Zhou B.P., Wu Y. The regulation of snail: on the ubiquitin edge. *Cancer Cell Microenviron*. 2017; 4 (2): e1567.
- Vara D., Watt J. M., Fortunato T. M. Direct Activation of NADPH Oxidase 2 by 2-Deoxyribose-1-Phosphate Triggers Nuclear Factor Kappa B-Dependent Angiogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2018; 28 (2): 110-30. doi: 10.1089/ars.2016.6869
- Li W., Cao L., Han L. Superoxide dismutase promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via activation of the H2O2/ERK/NF- κ B axis. *Int. J. Oncol* 2015; 46 (6) : 2613-20. doi: 10.3892/ijo.2015.2938.
- Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 152: 175-185.
- Zuikov S.A., Borzenko B.G., Shatova O.P., Barurova E.M. Correlation of nucleotides and carbohydrates metabolism with pro-oxidant and antioxidant systems of erythrocytes depending on age in patients with colorectal cancer. *Experimental Oncology*. 2014; 36 (2): 117-20.
- Сучков М.Ю., Степанов Г.О., Осипов А.Н. Молекулярные механизмы инициации ферроптотических процессов при действии комплексов цитохрома С с фосфатидной кислотой. Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2022: материалы XVII международной научно-технич. конференции. 19-23 сентября 2022. Севастополь; 2022: 173-174.

REFERENCES

- Vasilenko I.V., Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Yarkov A.M. Epithelial-mesenchymal transition in main types of gastric carcinoma. *Clin. exp. Morphology*. 2021; 10 (2): 13-20. doi: 10.31088/CEM2021.10.2.13-20
- Zeng J., Li M., Xu J-Y. Aberrant ROS mediate cell cycle and motility in colorectal cancer cells through an oncogenic CXCL14 signaling pathway. *Front. in Pharmacol*. 2021; 12: 764015. doi: 10.3389/fphar.2021.764015
- Kumari S., Badana A.K., G M. M. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomark. Insights*. 2018; 13: 1-9. doi: 10.1177/1177271918755391
- Tabata S., Yamamoto M., Goto H. Thymidine catabolism promotes NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) signalling in KB and Yumoto cells. *Scientific Reports* 2018; 8: 6760. doi: 10.1038/s41598-018-25189-y
- Snezhkina A.V., Kudryavtseva A.V., Kardymon O.L. et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 6175804. doi: 10.1155/2019/6175804
- Yu Q., Zhou B.P., Wu Y. The regulation of snail: on the ubiquitin edge. *Cancer Cell Microenviron*. 2017; 4 (2): e1567.
- Vara D., Watt J. M., Fortunato T. M. Direct Activation of NADPH Oxidase 2 by 2-Deoxyribose-1-Phosphate Triggers Nuclear Factor Kappa B-Dependent Angiogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2018; 28 (2): 110-30. doi: 10.1089/ars.2016.6869
- Li W., Cao L., Han L. Superoxide dismutase promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via activation of the H2O2/ERK/NF- κ B axis. *Int. J. Oncol* 2015; 46 (6) : 2613-20. doi: 10.3892/ijo.2015.2938.
- Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 152: 175-185.
- Zuikov S.A., Borzenko B.G., Shatova O.P., Barurova E.M. Correlation of nucleotides and carbohydrates metabolism with pro-oxidant and antioxidant systems of erythrocytes depending on age in patients with colorectal cancer. *Experimental Oncology*. 2014; 36 (2): 117-20.
- Suchkov M.Yu., Stepanov G.O., Osipov A.N. Molekulyarnye mekhanizmy initsiatsii ferroptoticheskikh protsessov pri deistvii kompleksov tsitokhroma S s fosfatidnoi kislotoi. Aktual'nye voprosy biologicheskoi fiziki i khimii. BFFKh-2022: materialy XVII mezhdunarodnoi nauchno-tekhnich. konferentsii. 2022 September 19-23. Sevastopol; 2022: 173-174 (in Russian).