

# АУТОФАГИЯ И СПОСОБЫ ЕЁ РЕГУЛЯЦИИ С ПОМОЩЬЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

## AUTOPHAGY AND WAYS OF ITS REGULATION WITH THE HELP OF PHARMACOLOGICAL DRUGS

**U. Kench  
S. Sologova  
V. Prasolov  
P. Spirin**

*Summary.* This review presents an analysis of the current state of the problem, devoted to the study of the role of autophagy in the development of various pathological conditions. As part of the preparation of this review article, a deep analysis of modern scientific literature covering this issue was carried out. A special place is occupied by sections describing the mechanism of action of various autophagy modulators in the context of their use to combat various diseases. This review is of significant interest both to researchers who study fundamental issues related to the development of various diseases, and to those involved in the development and implementation of drugs in clinical practice.

*Keywords:* autophagy, inhibitors, activators, lysosomes, cell death, therapeutic agents.

**Кенч Улаш Салимович**

Аспирант, Институт молекулярной биологии  
им. В.А. Энгельгардта, Российская академия наук  
kenculas1@gmail.com

**Сологова Сусанна Сергеевна**

Кандидат биологических наук, доцент,  
Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
sologova\_s\_s@staff.sechenov.ru

**Прасолов Владимир Сергеевич**

Доктор биологических наук, член. корр. РАН, ведущий  
научный сотрудник, Институт молекулярной биологии  
им. В.А. Энгельгардта, Российская академия наук  
prassolov45@mail.ru

**Спирин Павел Владимирович**

Кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник, Институт молекулярной биологии  
им. В.А. Энгельгардта, Российская академия наук  
spirin.pvl@gmail.com

*Аннотация.* В данном обзоре представлен анализ современного состояния проблемы, посвященный изучению роли аутофагии в развитии различных патологических состояний. В рамках подготовки данной обзорной статьи был проведен глубокий анализ современной научной литературы, освещающей данную проблематику. Особое место занимают разделы, описывающие механизм действия различных препаратов-модуляторов аутофагии в контексте их применения для борьбы с различными заболеваниями. Данный обзор представляет существенный интерес как для исследователей, которые занимаются фундаментальными вопросами, связанными с развитием различных заболеваний, так и для тех, кто вовлечен в разработку и внедрение препаратов в клиническую практику.

*Ключевые слова:* аутофагия, ингибиторы, активаторы, лизосомы, клеточная гибель, терапевтические средства.

## Введение

**А**утофагия — это процесс уничтожения повреждённых участков цитоплазмы и внутриклеточных патогенов. Часто аутофагия выполняет адаптивную функцию в клетках и способствует их выживанию. Известно, что данный процесс вовлечён в развитие различных патологических состояний организма прямым или косвенным способом. Это характерно, в частности, для ряда злокачественных заболеваний, когда аутофагии связана с увеличением устойчивости трансформированных клеток к химиотерапевтическим воздействиям. С другой стороны, аномальная активация аутофагии может приводить к индукции гибели клеток, что свойственно, в том числе, для нейродегенеративных состояний. В связи с тем, что нарушение регуляции аутофагии

связано с развитием целого ряда патологических состояний, разработка препаратов, которые могут оказывать модулирующее действие на аутофагию представляет значительный интерес в области как фундаментальной науки, так и прикладной медицины.

## 1. Механизм аутофагии

Формирование аутофагосомы, вокруг субстрата лизиса является одним из центральных событий, которое реализуется в процессе аутофагии. Образование мембраны аутофагосомы является многостадийным процессом, в котором участвует множество сигнальных каскадов и комплексов белков (Рисунок 1).

Первым этапом аутофагии является её инициация. Во время этого процесса происходит сборка комплек-

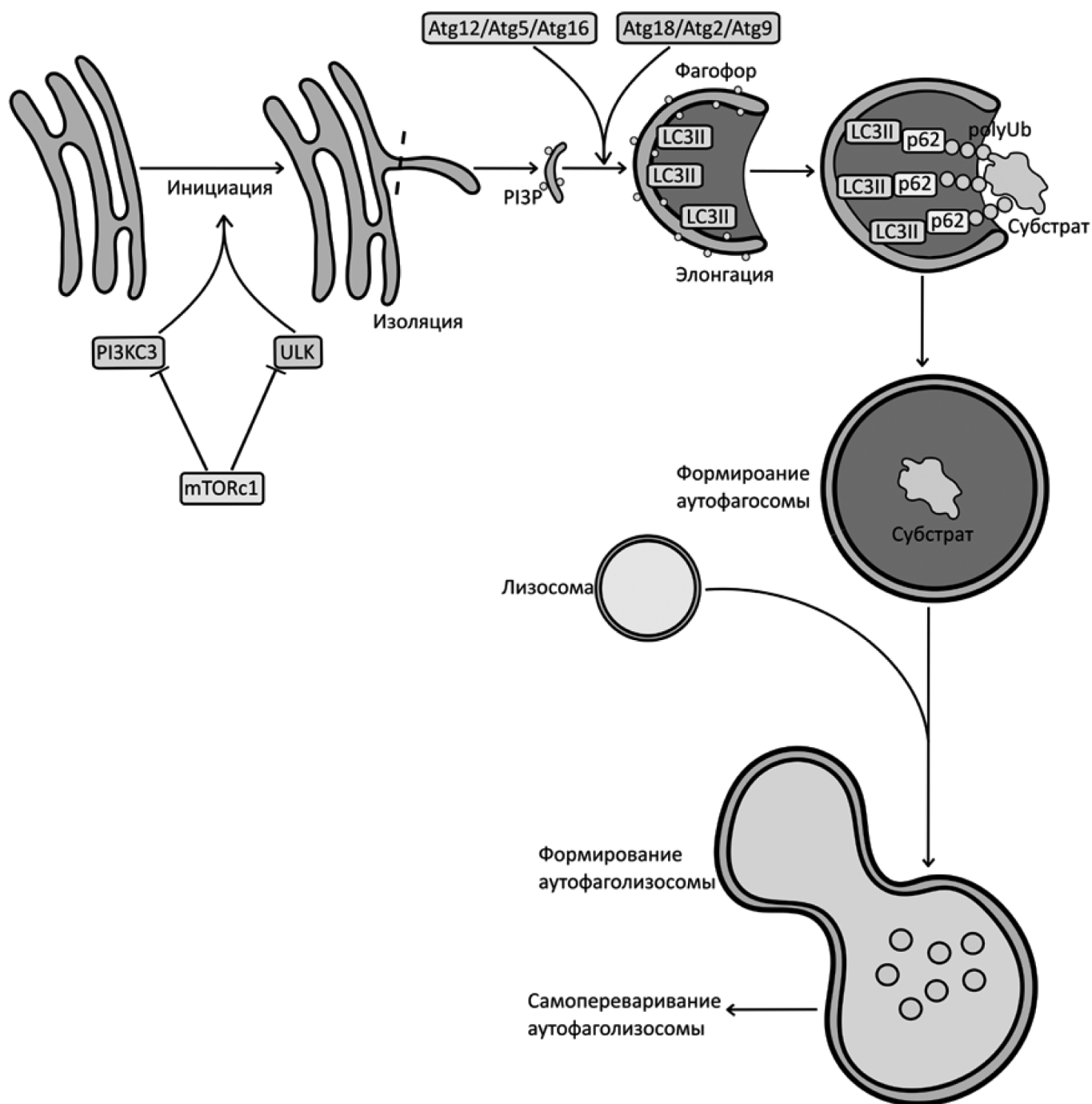


Рис. 1. Схематическая иллюстрация этапов аутофагии (пояснения в тексте)

сов-инициаторов аутофагии, которые вовлечены в формирование предшественника мембраны аутофагосомы — фагофора. Инициация аутофагии начинается со сборки ULK-комплекса, состоящего из белков FIP200, Atg13, ULK1/2. Основным негативным регулятором его сборки в норме является комплекс mTORc1, главной мишенью которого является белок Atg13 в составе ULK. При патологическом состоянии клетки, связанном с недостатком АТФ, активность mTORc1 снижается, что, в итоге, приводит к снятию его ингибирующего эффекта на Atg13. Собранный ULK-комплекс, в свою очередь,

инициирует сборку другого комплекса-инициатора аутофагии под названием VPS34-комплекс (PI3K3), состоящего из белков Beclin1, Atg14/UVRAG, VPS15 и VPS34 [1].

Следующий этап аутофагии — изоляция. Во время этого процесса оба комплекса-инициатора аутофагии, образованные в ходе инициации аутофагии, связываются с мембраной эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Это вызывает выпячивание участка мембраны ЭПР, а также насыщение данного участка молекулами PI3P, что реализуется при участии белков PI3K3. [2].

Затем выпяченный участок мембраны полностью отщепляется от ЭПР и становится фагофором. Этот процесс протекает при участии белка LC3, который образует конъюгат с фосфатидилэтаноламином (PE) и связывается с внутренней поверхностью мембраны, формирующегося аутофагофора. На этом этапе модификация LC3 носит название LC3II. Для модификации LC3 и изгибания мембраны фагофора необходим главный конъюгирующий комплекс Atg16/Atg5/Atg12 [3]. Ещё одним событием, которое необходимо для формирования аутофагофора — обогащение мембраны молекулами PI3P, которое происходит при участии комплекса белков Atg18/Atg2/Atg9, выступающего переносчиком PI3P из мембраны ЭПР [4].

После этих модификаций к мембране фагофора может присоединиться субстрат лизиса. Сам по себе субстрат не может присоединиться к фагофору. Для этого необходимы белки-адаптеры p62 и/или NBR1. Эти белки обеспечивают связывание субстрата с рецептором LC3II. Далее фагофор образует двумембранную везикулу, получившее название аутофагосома.

Для утилизации субстрата в аутофагосоме необходимо чтобы внутри неё присутствовали протеолитические ферменты. Для этого аутофагосома должна слиться с лизосомой с образованием аутофаголизосомы, которая разрушается под действием тех же ферментов, которые участвовали в лизисе самого субстрата.

## 2. Препараты, модулирующие активность аутофагии

В настоящее время разработано большое количество препаратов, которые прямым или косвенным способом могут влиять на аутофагию. При этом существует значительное число соединений, которые обладают ингибирующим действием на аутофагию, а также тех, которые являются её активаторами. Ниже приведено описание некоторых из основных групп препаратов, которые часто применяются в доклинических и клинических исследованиях.

### 2.1. Ингибиторы аутофагии

Ингибиторы аутофагии по механизму действия можно разделить на несколько групп: ингибиторы фосфоинозитолтрикиназы PI3K, ингибиторы Vps34 киназы, ингибиторы vATPазы (протонной помпы), ингибиторы белка ULK1 и молекулы, вызывающие нарушение функции лизосом.

#### 2.1.1. Ингибиторы PI3K

Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR является одним из основных, отвечающих за регуляцию выживаемости клеток. В этой связи препараты, которые влияют на белки, вовлечённые в реализацию данного сигнального

каскада, влияют на активность и аутофагии. Существует 3 основных класса PI3K, которые отличаются по своим функциям в клетке. PI3K 1 класса (PI3KC1) участвует в АКТ-сигнальном каскаде и в передаче сигнала от рецептора инсулина, PI3K 2 класса (PI3KC2) участвует в клеточной адгезии, PI3K 3 класса (PI3KC3) является одним из главных комплексов, вовлечённых в сборку аутофагосомы.

**Wortmannin** является одним из наиболее широко применяемым в доклинических исследованиях препаратов. Имеет стероидную структуру и является продуктом жизнедеятельности гриба *Penicillium funiculosum*. Известно, что он оказывает ингибирующее действие на PI3K всех трёх классов. Известно, что данный препарат нарушает работу PI3K/Akt/mTOR сигнального пути, и ведёт к гибели клеток. Ингибирование активности PI3KC3, который является одной из основных мишеней этого препарата, приводит к подавлению обогащения мембраны фагофора молекулами PI3P и снижает эффективность формирования самого фагофора [5].

**3-methyladenine (3-MA)** также широко применяют в различных клинических исследованиях. Он является обратимым ингибитором аутофагии. PI3KC1 и PI3KC3 — мишени 3-MA. Ингибирование PI3KC1 необратимое, но вот блокировка PI3KC3 временная, что приводит к обратимому ингибированию аутофагии [6]. 3-MA используют в исследованиях молекулярной природы атеросклероза, ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний. Клиническое исследование эффективности 3-MA также проводили для лечения мантийноклеточной лимфомы [7]. **LY294002** является специфическим ингибитором PI3KC1 и подавляет активность PI3K/AKT/mTOR сигнального пути. Известно также, что он усиливает экспрессию LC3. Модифицированный вариант данного препарата, который носит название SF1126, оценивали в ряде клинических исследований для оценки возможностей лечения нейроblastомы. SF1126 представляет собой конъюгат молекулы LY294002 с тетрапептидом RGDS (H-Arg-Gly-Asp-Ser-OH), обеспечивающим эффективное взаимодействие с клетками нейроblastомы, мембрана которых обогащена молекулами интегринна. Ранее было показано, что этот тетрапептид обладает высоким сродством к интегрину и поскольку имеет в своём составе участок, близкий по структуре к фибронектину. К сожалению, клиническое исследование было остановлено на 1 фазе из-за недостаточного количества испытуемых. Известно также, что обработка клеток рака желудка (SGC7901) препаратом LY294002 приводит к индукции апоптоза, связанного с активацией p53, каспазы-3 и PUMA [8-10].

В качестве довольно распространённых ингибиторов PI3K необходимо также отметить **ZSTK 474** (ингибитор PI3KC1), **GSK-2126458** (ингибитор PI3KC1 и PI3KC3), **PT210** (ингибитор PI3KC1 и PI3KC3).

### 2.1.2. Ингибиторы PI3K3-C1 (Vps34) комплекса

Ингибирование Vps34 (PI3K3) комплекса приводит к нарушению формирования аутофагосомы на ранних стадиях. Прямыми ингибиторами Vps34 являются VPS34-IN1, Compound 31, SAR405, PIK-III. Отдельно стоит выделить Spautin-1, механизм действия которого направлен на прямое ингибирование убикитинспецифических пептидаз USP10 и USP13, разрушающих полиубиквин по положению Lys11 молекулы белка Beclin1. Это приводит к инактивации белка Beclin1, необходимого для формирования PI3K3 комплекса и сборки аутофагосомы. [11, 12]. Таким образом Spautin-1 может влиять на механизмы утилизации белков. Показано, что обработка клеток нейробластомы данным препаратом приводит к уменьшению количества p53 в клетке в связи с его повышенным протеолизом в результате нарушения его деубикитинирования [12].

Помимо всего прочего Spautin-1 подавляет EGFR-сигнальный путь, что приводит к снижению выживаемости злокачественных клеток [11]. Всё вышеперечисленное делает данную молекулу очень перспективной в качестве потенциального препарата в борьбе со злокачественными заболеваниями. Однако, на данный момент времени, клинических исследований со Spautin-1 не проводилось.

### 2.1.3. Ингибиторы ULK1

ULK1 комплекс является главным иницирующим комплексом, вовлечённым в активацию аутофагии. Нарушение его сборки приводит к нарушению её инициации. **MRT68921** является ингибитором белка ULK1. Было установлено, что обработка клеток острого миелоидного лейкоза данным ингибитором приводит к снижению их выживаемости. Помимо ингибирования ULK1, обработка клеток препаратом MRT68921 может приводить к накоплению LC3II, снижению уровня фосфорилированного Atg13 (Ser318) и ULK1 (Ser555). Это, в теории, должно приводить к индукции аутофагии, однако данные эффекты незначительны по сравнению с подавлением активности белка ULK1. Таким образом, основным эффектом данного препарата является ингибирование аутофагии. Известно также, что MRT68921 оказывает супрессирующее действие на фосфорилирование белков eIF2 и PERK, что, в свою очередь, приводит к снижению ЭПР стресса в клетках и также ингибированию аутофагии [13]. Помимо влияния на аутофагию, MRT68921 может оказывать ингибирующее действие на клеточный цикл. Показано, что обработка клеток хронического лимфоидного лейкоза данным препаратом приводит к аресту клеточного цикла в фазе G2. Отмечено, что сочетанное применение MRT68921 и ингибитора Bcl2 Венетоклакса приводит к выраженной супрессии пролиферации клеток [14]. К числу других ингибиторов ULK1 относят также препараты **Compound 6** и **SBI-0206965**.

### 2.1.4. Ингибиторы vATP-азы (протонной помпы)

Нарушение активности протонной помпы на мембране лизосом приводит к нарушению лизирующей активности аутофаголизосомы. Это связано со снижением активности протеолитических ферментов лизосом, для работы которых необходим низкий pH. К числу ингибиторов, которые нарушают работу протонной помпы (vATP-азы), можно отнести **Concanamycin** и **Bafilomycin A1** (Рисунок 2).

**Bafilomycin A1** является антибиотиком из группы макролидов. Выделен из бактерий *Streptomyces griseus*. Подавляет активность аутофагии, что является результатом ингибирования им vATP-азы лизосом и увеличению pH среды внутри лизосом (Рисунок 2).

Известно также, что Bafilomycin A1 оказывает стабилизирующее действие на гетеродимерный комплекс Beclin1/Bcl-2, что приводит к снижению количества активного Beclin1 в клетке и также ингибирует аутофагию [15,16]. Bafilomycin A1 широко применяется в исследованиях *in vitro* для моделирования состояния лизосомальной дисфункции. Клинические исследования с его участием не проводятся по причине его высокой токсичности.

Для полноценной реализации механизма аутофагии необходимо слияние аутофагосомы с лизосомой приводящее к образованию аутофаголизосомы, где происходит лизис субстрата. При дисфункции лизосом аутофаголизосома не образуется или же образуется неполноценная аутофагосома, в которой нарушена работа протеолитиков — катепсинов. **Хлорохин** — алкалоид, производное 4-аминохинолина и его гидроксильное производное гидроксихлорохин являются наиболее распространёнными и наиболее широко применяемыми в клинических исследованиях ингибиторами аутофагии. Хлорохин долгое время применялся для лечения малярии и одобрен FDA. В связи с тенденцией к репрофилированию лекарственных средств интерес к этому препарату очень высок. Хлорохин является молекулой, в составе которой содержится азотсодержащая гетероциклическая ароматическая система. Он подвергается протонированию внутри лизосомы, что приводит к повышению pH внутри лизосомы, что в итоге ведёт к нарушению функции гидролитических ферментов и снижению эффективности деградации и утилизации субстратов в аутофагосоме [16] и нарушает эффективность слияния лизосомы с аутофагосомой [17]. Сейчас этот препарат используется в качестве иммунодепрессанта при ревматоидном артрите и синдроме красной волчанки. Противовирусная эффективность хлорохина была показана в ряде исследований [18]. В частности, его высокая противовирусная активность была показана в отношении вируса SARS-CoV2, однако в ходе клинических испытаний (фаза



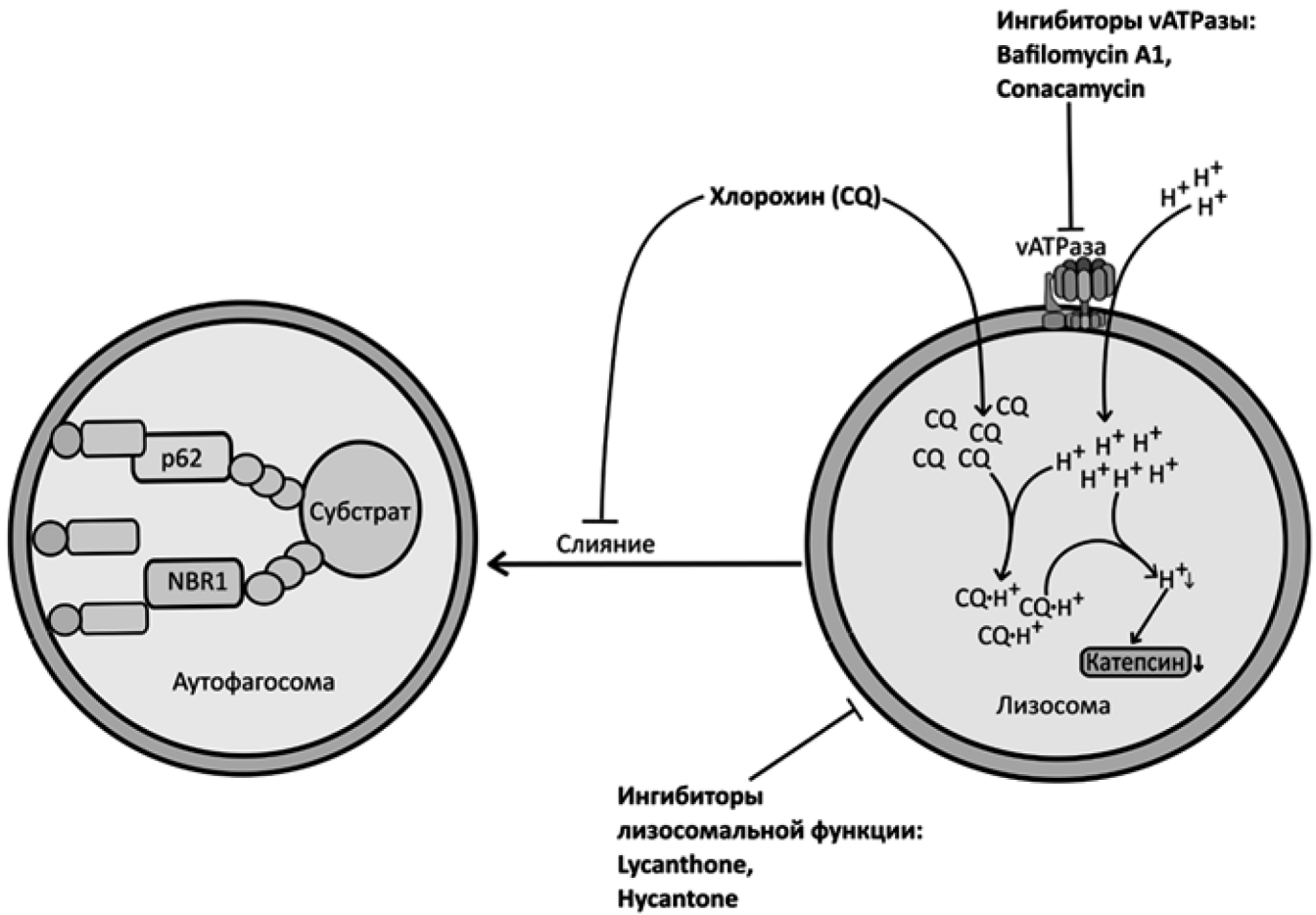


Рис. 2. Схема влияния ингибиторов протонной помпы, препаратов, влияющих на pH лизосом и ингибиторов лизосомальной функции на аутофагию (пояснения приведены в тексте)

4) были получены менее обнадеживающие результаты (NCT04331600), в результате чего его применение для лечения COVID-19 было существенно ограничено. В настоящее время проводится значительное число исследований по изучению перспектив применения хлорохина для борьбы с онкологическими заболеваниями. К числу других препаратов, оказывающих схожее с хлорохином действие на клетки, можно отнести **Lys05**, **ARN 5187**. Другим препаратом, непосредственно влияющим на лизосомы, является **Lucanthone**. Его действие вызывает повышение проницаемости мембраны лизосомы, что сопровождается высвобождением Катепсина D. Это приводит к нарушению работы лизосом, снижению эффективности формирования аутофагосомы, а также индукции апоптоза [19,20]. С другой стороны, обработка клеток этим препаратом приводит к активации связывания белка LC3 с мембраной аутофагосомы [20], что должно оказывать индуцирующее действие на формирование аутофагосомы. Однако, на фоне нарушения работы лизосом этот эффект оказывается незначительным.

Необходимо отметить, что помимо влияния на аутофагию **Lucanthone** оказывает ингибирующее действие на репарацию ДНК, что связано с ингибированием апу-

риновой эндопептидазы 1 (APE1). Это ведёт к нарушению репликации ДНК, аресту клеточного цикла и апоптозу, развивающемуся как следствие митотической катастрофы [21]. Эффективность применения данного препарата в комбинации с противоопухолевым алкилирующим агентом темолозomidом (TMZ) для лечения глиобластомы было оценено в клиническом исследовании NCT01587144. В другом клиническом исследовании NCT02014545 была предпринята попытка определить эффективность применения данного препарата для увеличения эффективности радиотерапии при метастазах немелкоклеточного рака лёгкого в головной мозг. В настоящее время этот препарат используется в качестве противогельминтного средства, действие которого, в этом случае, связано с инактивацией рецепторов серотонина 5-HT. Это приводит к тетанусу (бесконтрольному сокращению) мышечных волокон у нематод *S. haematobium* и *S. Mansonii* и их гибели. Подобным с **Lucanthone** механизмом влияния на клетки эукариот обладает его гомолог — **Nycanthone**.

Катепсины напрямую связаны с обеспечением протеолитической активности лизосомы, в связи с чем ингибиторы катепсинов рассматривают в качестве инги-

биторов аутофагии [22]. Известно, что ингибирующим действием на катепсины обладают многие ингибиторы цистеиновых протеаз, например, **E64d (Aloxistatin)**, **E64c**, **Leupeptin**, **K777**, **Odanacatib**. Необходимо отметить, что препараты данной группы проявляют довольно широкий спектр действий и ингибируют многие цистеиновые протеазы, в том числе и те, которые не связаны с активностью лизосом.

## 2.2. Индукторы аутофагии

Препараты, оказывающие активирующее действие на аутофагию, можно условно разделить по механизму их действия: ингибиторы mTOR, индукторы ЭПР-стресса, ингибиторы IMPазы (Инозитолмонофосфатазы), ингибиторы MTMR14/Jumpy, mTOR-независимые индукторы аутофагии, ингибиторы кальпаина, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы Vcl2, активаторы AMPK, активаторы TFEB.

### 2.2.1. Ингибиторы mTOR

Белок mTOR входит в состав комплекса mTORC1, который является негативным регулятором активности белка TFEB и ULK комплекса, и оказывает ингибирующее действие на аутофагию. В этой связи, препараты, которые подавляют mTOR, оказывают активирующее действие на аутофагию. К числу таких ингибиторов относят **Рапамицин**, **Эверолимус (RAD001)**, **Темсиролимус (AP23576)**. **Рапамицин** является антибиотиком, относящийся к группе макролидов. Впервые был выделен из бактерий *Streptomyces hygroscopicus*. Рапамицин обладает иммуносупрессирующим эффектом и поэтому его назначают при трансплантации некоторых органов для подавления реакции отторжения. Рапамицин оказывает ингибирующее действие на mTOR в комплексе mTORC1, что приводит к активации Atg13 и инициации аутофагии [23]. Помимо аутофагии mTOR участвует в регуляции трансляции и входит в состав комплекса белков mTOR/Raptor/GβL. Этот комплекс ингибирует белок 4E-BP1, который является негативным регулятором eIF4 и активирует киназу S6K, вовлеченные в сборку рибосомы [24]. Таким образом, рапамицин может выступать в качестве ингибитора трансляции, поскольку блокирует работу этого комплекса. Рапамицин широко используется во многих исследованиях. В настоящий момент проведено более 700 клинических исследований с участием рапамицина и изучены перспективы его применения для лечения различных заболеваний. В частности, изучается возможность применения комбинации Рапамицина с Трастузумабом (анти-HER2 антитела) для лечения пациентов с HER2+ раком молочной железы (фаза 2, NCT01827943). Также проводились исследования применимости рапамицина для увеличения эффективности радиотерапии для лечения рака прямой кишки (фаза 1–2, NCT00409994). **Темсиролимус** является

пролекарством рапамицина. Эффективность этого препарата изучали для лечения рака мочевого пузыря (фаза 2, NCT01827943) и рака предстательной железы (фаза 2, NCT00919035). **Эверолимус**, как и темсиролимус, представляет собой модифицированную молекулу рапамицина. Применяется для снижения реакции отторжения имплантата при трансплантации почек и печени, а также обладает противораковой активностью. Перспективы его применения для борьбы со злокачественными заболеваниями были оценены в ряде клинических испытаний. В частности, эффективность применения эверолимуса в комбинации с преднизолоном изучали для лечения рака почки (NCT02479490).

### 2.2.2. Индукторы ЭПР стресса

Индукция ЭПР стресса приводит к увеличению экспрессии генов, кодирующих белки аутофагии PERK/eIF2/ATF4. К числу индукторов ЭПР стресса можно отнести **Туникамицин**, **Тапсигаргин**, **Брефелдин А**. Известно, что нарушение работы убиквитин-протеасомной системы является одним из основных факторов, связанных с развитием ЭПР-стресса. В этой связи ингибиторы протеасом выступают в качестве не прямых активаторов аутофагии. К таким ингибиторам относят, например, **Бортезомиб** и **NPI-0052**.

**Брефелдин А** является антибиотиком, метаболитом гриба рода *Eupenicillium brefeldianum*. Данный антибиотик нарушает транспорт везикул между ЭПР и аппаратом Гольджи. Брефелдин А ингибирует работу GBF1 — белка, обладающего GEF-активностью (замена ГДФ на ГТФ) и тем самым регулирует активность белка Arf1, который, в активной ГТФ-связанной форме участвует в формировании везикулы (COP1-везикула) на мембране аппарата Гольджи. Это приводит к нарушению хоминга белков ЭПР [25]. Нарушение хоминга приводит к дерегуляции транспорта белков между ЭПР и комплексом Гольджи, что является причиной ЭПР-стресса. Известно, что Брефелдин А может вызывать ЭПР-стресс. Это приводит к активации экспрессии генов, белки которых вовлечены в аутофагию. Показано, что обработка клеток рака печени (HepG2) Брефелдином А приводит к значительному накоплению белков LC3II, Atg5 и Beclin1 в цитоплазме и, как следствие, активирует аутофагию [26].

**Бортезомиб** используют в медицинской практике под торговым названием VELCADE. Его мишенью является 20S комплекс (так называемое «ядро протеасомы») в структуре 26S протеасомы. Взаимодействие с 20S комплексом приводит к нарушению работы протеасомы и индукции ЭПР стресса, и аутофагии [28]. В клинической практике Бортезомиб используется в качестве противоракового препарата лечения множественной миеломы. К настоящему моменту было произведено значительное число клинических испытаний, в которых Бортезомиб

использовали в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами для лечения различных патологий [29,30]

**NPI-0052 (Marizomib, Salinosporamide A).** Этот препарат, как и Бортезомиб, является ингибитором 26S-протеасомы. Это соединение содержит в своей структуре  $\beta$ -лактонное кольцо, которое обеспечивает связывание с треонином в структуре  $\beta 5i$ ,  $\beta 2i$  и  $\beta 1i$  субъединиц 20S комплекса протеасомы. Такое взаимодействие приводит к нарушению протеолиза белков и усилению аутофагии через индукцию ЭПР стресса [30]. В настоящий момент данный препарат проходит клиническое испытание в качестве перспективного терапевтического средства для лечения множественной миеломы.

### 2.2.3. Ингибиторы ИМРаза (инозитолмонофосфатазы)

Инозитолдифосфатаза участвует в разрушении фосфодиэфирной связи в молекуле инозитолдифосфата, что приводит к его переходу в инозитолмонофосфат, т. е. обладает фосфодиэстеразной активностью. Нарушение оборота инозитола снижает количество инозитолтрифосфата в клетке, что приводит к индукции аутофагии. Наиболее широко в качестве ингибиторов ИМРаза используют препараты **солей** лития (карбонат лития, хлорид лития), а также её специфический ингибитор **L-690/330**. Помимо ингибиторов ИМРаза нарушать накопление IP3 могут препараты, взаимодействующие непосредственно с инозитолом. К числу таких можно отнести **карбамазепин** и **вальпроевую кислоту** [31]. **L-690/330** — конкурентный ингибитор ИМРаза (инозитолмонофосфатазы) [32]. Результатом обработки клеток данным препаратом становится индукция аутофагии. Нарушение оборота инозитолтрифосфата (IP3) снижает активность IP3R Ca<sup>2+</sup> канала и, в частности, приводит к снижению количества Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме клеток [33]. Вклад кальция в регуляцию аутофагии имеет двоякое, как активирующее, так и ингибирующее действие, однако, несмотря на это, обработка препаратами L-690/330 действует именно как активатор аутофагии.

### 2.2.4. Ингибиторы MTMR14 (Jumru)

Миотубуларин связывающий белок MTMR14 (Jumru) является ингибитором аутофагии. Он обладает фосфоинозитолтрифосфатазной активностью, и гидролизует PI3P на мембране аутофагосомы до PI2P, что приводит к подавлению сборки аутофагосомы. Таким образом, ингибирование MTMR14 приводит к активации аутофагии [34]. К числу препаратов, которые могут оказывать такой индуцирующий эффект, относят **AUTEN99** и **AUTEN67**. **AUTEN99** — относительно новая синтетическая молекула, которая блокирует фосфатазную активность MTMR14, предотвращая дефосфорилирование PI3P до PI2P [34]. В настоящее время в медицинской практике не ис-

пользуется, однако в экспериментальных исследованиях показано, что применение данного препарата приводит к уменьшению белковых агрегатов  $\alpha$ -синуклеина в клетках нервной ткани мух *Drosophila* с моделью болезни Паркинсона [35].

### 2.2.5. mTOR-независимые индукторы

Препараты, относящиеся к данной группе, могут индуцировать аутофагию не взаимодействуя непосредственно с компонентами mTORC1 комплекса, однако их действие приводит к активации сигнальных путей, которые оказывают активирующий эффект на компоненты mTORC1, ответственные за активацию соответствующего сигнального каскада. К числу таких препаратов можно отнести довольно большое число соединений, в том числе **Corynoxine** и **w09**. **Corynoxine** — алкалоид индолового ряда, выделенный из растения Ункария (*Uncaria*) семейства Мареновых (Rubiaceae). Corynoxine активирует аутофагию, что связано с индукцией сборки PI3KC3 комплекса, а также снижением уровня фосфорилирования mTOR, AKT, p70S6K [36]. В традиционной медицинской практике на данный момент этот препарат не применяется, но опыт использования Кориноксина присутствует в китайской народной медицине в качестве гипотензивного средства. Обнаружено, что данный алкалоид может снижать количество  $\alpha$ -синуклеина и  $\beta$ -амилоида в нейронах [37]. В этой связи его рассматривают в качестве перспективного средства для борьбы с нейродегенеративными заболеваниями.

**w09**. Активатор Atg7 — зависимой аутофагии и апоптоза. Обработка клеток этим препаратом приводит к усилению транскрипции гена p62. (нужно здесь добавить пару слов о p62). Помимо этого w09 оказывает активирующее действие на аутофагию в результате активирования EGFR/RAS/RAF/MAP2K/MAPK1-3 сигнального пути. Это было подтверждено в ряде исследований, в которых ингибирование MAPK 1–3 обеспечивалось с помощью селективного ингибитора U0126. Это приводило к снижению индукции аутофагии и каспазозависимого апоптоза, индуцируемого w09. Известно, что этот препарат также может активировать белок PARP, который вовлечён в репарацию ДНК, а также индуцирует аутофагию через AMP/LKB/AMPK сигнальный путь [38]. Клинических исследований с участием этой молекулы пока не проводилось.

### 2.2.6. Ингибиторы кальпаина

Кальпаины — семейство цитоплазматических кальцийзависимых протеиназ, вовлеченных в регуляцию большого количества сигнальных каскадов, связанных с выживаемостью клетки. Один из механизмов ингибирования аутофагии кальпаинами связан с тем, что они вызывают деградацию PTEN — фосфатазы, которая,

в свою очередь, участвует в дефосфорилировании PI3P. Это приводит к накоплению PI3P, результатом чего становится ингибирование работы комплекса белков TSC1/TSC2. Это, в свою очередь, ведёт к накоплению GTP связанной формы белка Rheb, который участвует в активации mTORc1 комплекса белков [39]. Результатом последовательности этих реакций становится ингибирование аутофагии. Помимо этого, кальпаин вовлечён в разрушение Atg 5 и Beclin1 — основных белков, связанных с индукцией образования фагофора [40]. Результатом разрушения Atg5 и Beclin1 также становится ингибирование аутофагии. Кальпаин влияет и на лизосомы. Было установлено, что данная протеаза вызывает пермеабиллизацию мембраны лизосомы, что приводит к лизосомальной дисфункции [41]. Ингибирование кальпаинов оказывает активирующее действие на аутофагию. В качестве ингибиторов кальпаина, применяют **Calpeptine**, **MDL-28170**, **E64c**, **AK295**, **Leupeptin**, которые относятся к ингибиторам протеаз и обладают широким спектром действия в отношении данного типа ферментов [41]. **MDL-28170**. Является ингибитором кальпаинов. Было обнаружено, что данная молекула может проникать через гематоэнцефалический барьер и ингибировать работу кальпаинов. Было обнаружено, что курс терапии данного препарата лабораторным мышам с моделью травмы головного мозга (FPI — fluid percussion injury) моделью приводит к выраженному неропротекторному эффекту и оказывает стимулирующее действие на заживление повреждения [42]. **AK 295**. Как и MDL28170 обладает характерным нейропротективным эффектом и является ингибитором кальпаинов. У мышей, с повреждённым спинным мозгом, AK295 снижает кальпаин-индуцированный апоптоз и улучшает функционирование нейронов [43]. **Leupeptin**. Является ингибитором кальпаина 5 и катепсинов B6, H и L7 [44]. Calpeptin — ингибитор кальпаина и каспазы-3. На модели церебральной ишемией у мышей было установлено, что Calpeptin снижает индукцию апоптоза нервных клеток в CA1 регионе гиппокампа [45].

### 2.2.7. Ингибиторы Vcl-2

Один из механизмов влияния Vcl-2 на аутофагию связан с образованием гетеродимерных комплексов с белками-компонентами аутофагии (Vcl-2/Beclin-1, Vcl-2/BNIP3). В качестве ингибиторов Vcl-2 можно привести ингибитор широкого спектра семейства белков Vcl-2 Обатоклак, а также селективный ингибитор Vcl-2 Венетоклак. **Венетоклак** применяется для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Основной механизм действия данного препарата на аутофагию связано с её активацией в результате высвобождения Beclin-1 из комплекса с Vcl-2 [14]. **Обатоклак (GX15-070)**. Мишенями для данного препарата являются белки семейства Vcl-2 (Vcl-2, Vcl-XI, Mcl-1) [46]. Их ингибирование приводит к активации митохондриального пути апоптоза и образование олигомерного канала Вах/

Вах через внешнюю мембрану митохондрий. Основное действие на аутофагию, как и в случае с венетоклаком, связано с более эффективным высвобождением Beclin-1 из комплекса с Vcl-2. Помимо этого, обработка клеток Обатоклаком приводит к активации Atg7, Atg5 и p62. Результатом этого становится усиление процессинга LC3 и инициации сборки PI3KC3 [46-49]. С другой стороны, в некоторых исследованиях показано, что Обатоклак может вызвать подавление аутофагии в результате снижения активности лизосом при ингибировании катепсинов [50-51]. Установлено, что обработка клеток лимфомы Ходжкина, острого миелоидного лейкоза и мелкоклеточного рака лёгкого данным препаратом приводит к их гибели. В настоящий момент проводится ряд клинических испытаний Обатоклака для оценки эффективности его применения в комбинации с известными противораковыми препаратами. Например, комбинация Обатоклака с Ритуксимабом (моноклональный ингибитор CD20) была изучена в контексте борьбы с фолликулярной лимфомой (NCT00427856), а комбинация Обатоклака с Бортезомибом против множественной миеломы (NCT00719901). В качестве монотерапевтического агента Обатоклак испытывали как перспективное средство борьбы с острым миелоидным лейкозом (NCT0068491). В настоящий момент проведено около 30 клинических испытаний с участием Обатоклака.

### 2.2.8. Активаторы AMPK

5' АМФ-активируемая киназа AMPK вовлечена в сигнальные пути, связанные с активацией аутофагии через Akt и TSC1/2, которые блокируют mTORc1 комплекс. AMPK, по сути, является сенсором недостатка питательных веществ. Её активация происходит при значительном накоплении АМФ (аденозинмонофосфат), что происходит при голодании или нарушении катаболизма. К числу активаторов AMPK относят **RSVA 314/405** и **Метформин** [52].

Принято считать, что активирующее действие **Метформина** в отношении AMPK связано с ингибированием первого комплекса в цепи переноса электронов. Активация AMPK происходит как ответ на метаболический стресс. В свою очередь, с AMPK связана регуляция значительного числа сигнальных молекул, вовлечённых в аутофагию. Этот препарат широко применяют при терапии сахарного диабета 2 типа. Помимо этого, его рассматривают в качестве перспективного препарата для лечения других заболеваний. В частности, оценку эффективности применения метформина в комбинации с хлорохином проводили для типов рака с мутацией IDH1/2. Также, эффективность применения метформина исследовали при лечении аденокарциномы лёгкого (фаза 2), витилиго (NCT05607316), синдрома поликистозных яичников (синдром Штейна–Левентала) (NCT03086005), детского ожирения (NCT02274948) и глаукомы (NCT05426044).



## 2.2.9. Активаторы TFEB

TFEB — фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, содержащих в своей последовательности так называемый CLEAR элемент. Многие из этих генов кодируют белки, участвующие в инициации и формировании аутофагосомы, в биогенезе лизосом и эндосом, в частности, p62, UVRAG, LC3, ATG5, Beclin-1. В случае клеточного стресса происходит снижение количества фосфорилированной формы TFEB в результате снижения активности mTORc1. Это приводит к высвобождению его из комплекса 14-3-3σ/TFEB и способствует его транспорту в ядро, где осуществляется его транскрипционная активность. В качестве препарата, который вызывает дефосфорилирование TFEB и его активацию можно отнести **MSL-7**. Механизм действия данного препарата связывают с активацией кальциневрина — клеточной фосфатазы, вовлечённой в фосфорилирование TFEB [53]. На моделях лабораторных животных (мышей) показано, что MSL-7 снижает накопление амилоида hIAPP в островках Лангерганса поджелудочной железы и предотвращает развитие местного воспалительного процесса, а также сопряжённое с этим повреждение тканей поджелудочной железы [54]. Было обнаружено, что MSL-7 снижает глюкозную толерантность в β-клетках поджелудочной

железы и способствует выживанию инсулин-продуцирующих клеток [54]. В этой связи, данный препарат может быть перспективным для лечения сахарного диабета, однако клинические испытания ещё не проводились.

## 3. Заключение

Аутофагия является одним из важнейших механизмов, связанных с нормальным функционированием клеток. Она играет двоякую роль в выживаемости клеток, поскольку на механизмы регуляции аутофагии прямое или косвенное действие оказывают значительное число различных сигнальных каскадов. Необходимо отметить, что в зависимости от контекста, нарушение механизмов аутофагии связано с развитием и течением различных заболеваний. В этой связи, в качестве перспективных средств борьбы с различными заболеваниями рассматривают, как ингибиторы, так и индукторы аутофагии. Многие из них были использованы в клинических испытаниях как в комбинации с другими препаратами, так и в качестве монотерапевтических средств. Несмотря на многообещающие результаты, многие аспекты, связанные изучением механизмов их действия, остаются неизученными и представляют существенный интерес для исследователей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yu L., Chen Y., & Tooze S.A. (2017). Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy*, 14(2), 207–215.
2. Martina Wirth, Justin Joachim, Sharon A. Tooze, Autophagosome formation—The role of ULK1 and Beclin1–PI3KC3 complexes in setting the stage, *Seminars in Cancer Biology*, Volume 23, Issue 5, 2013, Pages 301–309, ISSN 1044-579X, <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2013.05.007>.
3. Lystad A.H., Carlsson S.R., & Simonsen A. (2019). Toward the function of mammalian ATG12–ATG5–ATG16L1 complex in autophagy and related processes. *Autophagy*, 15(8), 1485–1486.
4. Péter Nagy, Krisztina Hegedűs, Karolina Piracs, Ágnes Varga, Gábor Juhász, Different effects of Atg2 and Atg18 mutations on Atg8a and Atg9 trafficking during starvation in *Drosophila*, *FEBS Letters*, Volume 588, Issue 3, 2014, Pages 408–413.
5. Turkoz Uluer E., Kilicaslan Sonmez P., Akogullari D., Onal M., Tanriover G., Inan S. Do Wortmannin and Thalidomide induce apoptosis by autophagy inhibition in 4T1 breast cancer cells in vitro and in vivo? *Am J Transl Res*. 2021 Jun 15;13(6):6236–247.
6. Wu You-Tong et al. Dual Role of 3-Methyladenine in Modulation of Autophagy via Different Temporal Patterns of Inhibition on Class I and III Phosphoinositide 3-Kinase, *Journal of Biological Chemistry*, Volume 285, Issue 14, 10850–10861
7. Feng M., Wang J., Sun M. et al. 3-Methyladenine but not antioxidants to overcome BACH2-mediated bortezomib resistance in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell Int* 21, 279 (2021).
8. Feng Ye & Gao Yongjian & Wang Dayu & Xu Zhonghang & Sun Weixuan & Ren Ping. (2018). Autophagy Inhibitor (LY294002) and 5-fluorouracil (5-FU) Combination-Based Nanoliposome for Enhanced Efficacy Against Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nanoscale Research Letters*. 13. 10.1186/s11671-018-2716-x.
9. Xing C., Zhu B., Liu H., Yao H. and Zhang, L. (2008), Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 activates autophagy and induces apoptosis through p53 pathway in gastric cancer cell line SGC7901. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 40: 194–201.
10. Blommaert E.F.C., Krause U., Schellens J.P.M., Vreeling-Sindelárová H. and Meijer A.J. (1997), The Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitors Wortmannin and LY294002 Inhibit Autophagy in Isolated Rat Hepatocytes. *European Journal of Biochemistry*, 243: 240–246.
11. Liao Y., Guo Z., Xia X. et al. Inhibition of EGFR signaling with Spautin-1 represents novel therapeutics for prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 38, 157 (2019).
12. Junli Liu, Hongguang Xia, Minsu Kim, Lihua Xu, Ying Li, Lihong Zhang, Yu Cai, Helin Vakifahmetoglu Norberg, Tao Zhang, Tsuyoshi Furuya, Minzhi Jin, Zhimin Zhu, Huanchen Wang, Jia Yu, Yanxia Li, Yan Hao, Augustine Choi, Hengming Ke, Dawei Ma, Junying Yuan, Beclin1 Controls the Levels of p53 by Regulating the Deubiquitination Activity of USP10 and USP13, *Cell*, Volume 147, Issue 1, 2011, Pages 223–234, ISSN 0092-8674,
13. Jieun Jang, Hoi-kyung Jeung, So-Young Seol, Haerim Chung, Yu Ri Kim, June-Won Cheong, Yoo Hong Min, Inhibition of Unc-51-like Kinase 1 (ULK1) with Novel Small Molecular Inhibitor MRT68921 Preferentially Induces Apoptosis and Autophagy in FLT3-ITD— Mutated Acute Myeloid Leukemia, *Blood*, Volume 132, Supplement 1, 2018, Page 3499, ISSN 0006-4971.
14. Avsec D., Jakoš Djordjević A.T., Kandušer M., Podgornik H., Škerget M., Mlinarič-Raščan I. Targeting Autophagy Triggers Apoptosis and Complements the Action of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Cancers*. 2021; 13(18):4557.

15. Yuan N., Song L., Zhang S., Lin W., Cao Y., Xu F., Fang Y., Wang Z., Zhang H., Li X., Wang Z., Cai J., Wang J., Zhang Y., Mao X., Zhao W., Hu S., Chen S., Wang J. Bafilomycin A1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 Mar;100(3):345–56. doi: 10.3324/haematol.2014.113324. Epub 2014 Dec 15.
16. Anthony O. Fedele, Christopher G. Proud; Chloroquine and bafilomycin A mimic lysosomal storage disorders and impair mTORC1 signalling. *Biosci Rep* 30 April 2020; 40 (4): BSR20200905.
17. Mauthe M., Orhon I., Rocchi C., Zhou X., Luhr M., Hijlkema K.J., Coppes R.P., Engedal N., Mari M., Reggiori F. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy*. 2018;14(8):1435–1455.
18. Cristiano Salata, Arianna Calistri, Cristina Parolin, Aldo Baritussio & Giorgio Palù (2017) Antiviral activity of cationic amphiphilic drugs, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 15:5, 483–492
19. J.S. Carew, C.M. Espitia, J.A. Esquivel I.I. D Mahalingam, K.R. Kelly, G. Reddy, F.J. Giles, S.T. Nawrocki; Abstract P6-14-08: Lucanthone Inhibits Autophagy and Promotes Cathepsin D-Mediated Apoptosis in Breast Cancer Cells. *Cancer Res* 15 December 2010; 70 (24\_Supplement): P6–14–08.
20. Lucanthone Is a Novel Inhibitor of Autophagy That Induces Cathepsin D-mediated Apoptosis \* Carew, Jennifer S. et al. *Journal of Biological Chemistry*, Volume 286, Issue 8, 6602–6613
21. Naidu M.D., Agarwal R., Pena L.A., et al. Lucanthone and its derivative hycanthone inhibit apurinic endonuclease-1 (APE1) by direct protein binding. *PLoS One*. 2011;6(9): e23679
22. Jung M., Lee J., Seo H.Y., Lim J.S., Kim E.K. Cathepsin inhibition-induced lysosomal dysfunction enhances pancreatic beta-cell apoptosis in high glucose. *PLoS One*. 2015 Jan 27;10(1): e0116972
23. Mugume Y., Kazibwe Z., Bassham D.C. Target of mycin in Control of Autophagy: Puppet Master and Signal Integrator. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(21):8259
24. Smolewski Piotr. Recent developments in targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase pathway. *Anti-Cancer Drugs* 17(5): p 487–494, June 2006.
25. Ting-Kuang Niu, Andrea C. Pfeifer, Jennifer Lippincott-Schwartz, and Catherine L. Jackson, Dynamics of GBF1, a Brefeldin A-Sensitive Arf1 Exchange Factor at the Golgi, *Molecular Biology of the Cell* 2005 16:3, 1213–1222
26. Dan L.I., Minghong L.I., Xingdao L.I., Xichong L.I.U., Wenting G.A.O., Hongmei Y.U., Jianying B.A.I. Study of brefeldin a on induction of autophagy in HepG2 Cells [J]. *Environmental Chemistry*, 2022, 41(10): 3345–3352.
27. Zhu K., Dunner, K. & McConkey D. Proteasome inhibitors activate autophagy as a cytoprotective response in human prostate cancer cells. *Oncogene* 29, 451–462 (2010). Liu J., Zhao R., Jiang X., Li Z., Zhang B. Progress on the Application of Bortezomib and Bortezomib-Based Nanoformulations. *Biomolecules*. 2021 Dec 30;12(1):51. doi: 10.3390/biom12010051.
28. Robak P., Robak T. Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later. *Drugs R D* 19, 73–92 (2019).
29. Cusack J.C. Jr., Liu R., Xia L., Chao T.H., Pien C., Niu W., Palombella V.J., Neuteboom S.T., Palladino M.A. NPI-0052 enhances tumoricidal response to conventional cancer therapy in a colon cancer model. *Clin Cancer Res*. 2006 Nov 15;12(22):6758–64.
30. Sovan Sarkar & David C. Rubinsztein (2006) Inositol and IP3 Levels Regulate Autophagy—Biology and Therapeutic Speculations, *Autophagy*, 2:2, 132–134
31. Chang J.-W., Choi H., Cotman S.L., and Jung Y.-K. (2011), Lithium rescues the impaired autophagy process in CbCln3Δex7/8/Δex7/8 cerebellar cells and reduces neuronal vulnerability to cell death via IMPase inhibition. *Journal of Neurochemistry*, 116: 659–668
32. Vicencio J., Ortiz C., Criollo A. et al. The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor regulates autophagy through its interaction with Beclin 1. *Cell Death Differ* 16, 1006–1017 (2009).
33. Kovács T. et al. The small molecule AUTEN-99 (autophagy enhancer-99) prevents the progression of neurodegenerative symptoms. *Sci. Rep.* 7, 42014; doi: 10.1038/srep42014 (2017)
34. Kovács T., Szinyákovics J., Billes V. et al. A conserved MTMR lipid phosphatase increasingly suppresses autophagy in brain neurons during aging. *Sci Rep* 12, 21817 (2022).
35. Zhu Z., Liu Lf., Su Cf. et al. Corynoxine B derivative CB6 prevents Parkinsonian toxicity in mice by inducing PIK3C3 complex-dependent autophagy. *Acta Pharmacol Sin* 43, 2511–2526 (2022).
36. Chen L.L., Song J.X., Lu J.H. et al. Corynoxine, a Natural Autophagy Enhancer, Promotes the Clearance of Alpha-Synuclein via Akt/mTOR Pathway. *J Neuroimmune Pharmacol* 9, 380–387 (2014).
37. Pinghu Zhang, Zuguozheng, Li Ling, Xiaohui Yang, Ni Zhang, Xue Wang, Maozhi Hu, Yu Xia, Yiwen Ma, Haoran Yang, Yunyi Wang & Hongqi Liu (2017) w09, a novel autophagy enhancer, induces autophagy-dependent cell apoptosis via activation of the EGFR-mediated RAS-RAF1-MAP2K-MAPK1/3 pathway, *Autophagy*, 13:7, 1093–1112.
38. Victor Briz, Yu-Tien Hsu, Yi Li, Erin Lee, Xiaoning Bi, Michel Baudry, Calpain-2-Mediated PTEN Degradation Contributes to BDNF-Induced Stimulation of Dendritic Protein Synthesis, *Journal of Neuroscience* 6 March 2013, 33 (10) 4317–4328
39. Shi M., Zhang T., Sun L. et al. Calpain, Atg5 and Bak play important roles in the crosstalk between apoptosis and autophagy induced by influx of extracellular calcium. *Apoptosis* 18, 435–451 (2013).
40. Khan H., Garg N., Singh T.G. et al. Calpain Inhibitors as Potential Therapeutic Modulators in Neurodegenerative Diseases. *Neurochem Res* 47, 1125–1149 (2022).
41. Jinglu Ai, Elaine Liu, Jianli Wang, Yonghong Chen, Julie Yu, and Andrew J. Baker. Calpain Inhibitor MDL-28170 Reduces the Functional and Structural Deterioration of Corpus Callosum following Fluid Percussion Injury. *Journal of Neurotrauma*. Jun 2007. 960–978.
42. A. Çolak, A. Karaoğlan, M. Kaya, A. Sağmanligil, O. Akdemir, E. Şahan, Ö. Çelik, Calpain inhibitor AK 295 inhibits calpain-induced apoptosis and improves neurologic function after traumatic spinal cord injury in rats, *Neurocirugia*, Volume 20, Issue 3, 2009, Pages 245–254, ISSN 1130-1473
43. T. Moldoveanu, R.L. Campbell, D. Cuerrier, P.L. Davies, Crystal Structures of Calpain–E64 and –Leupeptin Inhibitor Complexes Reveal Mobile Loops Gating the Active Site, *Journal of Molecular Biology*, Volume 343, Issue 5, 2004, Pages 1313–1326, ISSN 0022-2836.

44. Peng S., Kuang Z., Zhang Y. et al. The protective effects and potential mechanism of Calpain inhibitor Calpeptin against focal cerebral ischemia–reperfusion injury in rats. *Mol Biol Rep* 38, 905–912 (2011).
45. Jamal Joudeh & David Claxton (2012) Obatoclox mesylate: pharmacology and potential for therapy of hematological neoplasms, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21:3, 363–373
46. Liang L.Z., Ma B., Liang Y.J., et al. Obatoclox induces Beclin 1- and ATG5-dependent apoptosis and autophagy in adenoid cystic carcinoma cells. *Oral Dis*. 2015;21(4):470–477.
47. Basit F., Cristofanon S. & Fulda S. Obatoclox (GX15-070) triggers necroptosis by promoting the assembly of the necrosome on autophagosomal membranes. *Cell Death Differ* 20, 1161–1173 (2013).
48. Koehler B.C., Jassowicz A., Scherr AL. et al. Pan-Bcl-2 inhibitor Obatoclox is a potent late-stage autophagy inhibitor in colorectal cancer cells independent of canonical autophagy signaling. *BMC Cancer* 15, 919 (2015)
49. Fulda S (2017) Autophagy in Cancer Therapy. *Front. Oncol.* 7:128.
50. Koehler B.C., Jassowicz A., Scherr AL. et al. Pan-Bcl-2 inhibitor Obatoclox is a potent late-stage autophagy inhibitor in colorectal cancer cells independent of canonical autophagy signaling. *BMC Cancer* 15, 919 (2015)
51. Guangli Lu, Zhen Wu, Jia Shang, Zhenxing Xie, Chaoran Chen, Chuning zhang, The effects of metformin on autophagy, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 137, 2021, 111286, ISSN 0753-3322
52. Lim H., Lim Y.M., Kim K.H. et al. A novel autophagy enhancer as a therapeutic agent against metabolic syndrome and diabetes. *Nat Commun* 9, 1438 (2018).
53. Kim J., Park K., Kim M.J. et al. An autophagy enhancer ameliorates diabetes of human IAPP-transgenic mice through clearance of amyloidogenic oligomer. *Nat Commun* 12, 183 (2021).

---

© Кенч Улаш Салимович (kenculas1@gmail.com); Сологова Сусанна Сергеевна (sologova\_s\_s@staff.sechenov.ru);  
Прасолов Владимир Сергеевич (prassolov45@mail.ru); Спиринов Павел Владимирович (spirin.pvl@gmail.com)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»