

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-06>
УДК: 616.006.6-085.277:615.015.32:612.017



Модулятори тіол-дисульфідної системи у регуляції протипухлинного імунітету: фармакологічні механізми та перспективи застосування глутаксиму при раку грудної залози

Отченаш Н.М.¹, [ID](https://orcid.org/0009-0004-0848-7308) <https://orcid.org/0009-0004-0848-7308>, e-mail: nat.otchenash@gmail.com
Лядова Т.І.¹, [ID](https://orcid.org/0000-0002-5892-2599) <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Гладких Ф.В.^{1,2}, [ID](https://orcid.org/0000-0001-7924-4048) <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladykh@gmail.com
Кушнір В.Б.¹, [ID](https://orcid.org/0000-0002-0545-6838) <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>, e-mail: v.kushnir@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Thiol-disulfide system modulators in the regulation of antitumor immunity: pharmacological mechanisms and prospects for the use of Glutoxim in breast cancer

Отченаш Н.М.¹, [ID](https://orcid.org/0009-0004-0848-7308) <https://orcid.org/0009-0004-0848-7308>, e-mail: nat.otchenash@gmail.com
Liadova T.I.¹, [ID](https://orcid.org/0000-0002-5892-2599) <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Hladykh F.V.^{1,2}, [ID](https://orcid.org/0000-0001-7924-4048) <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladykh@gmail.com
Kushnir V.B.¹, [ID](https://orcid.org/0000-0002-0545-6838) <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>, e-mail: v.kushnir@karazin.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

тіол-дисульфідна система, окисно-відновна регуляція, глутатіон, протипухлинний імунітет, окисдавативний стрес, рак грудної залози.

Для кореспонденції:

Лядова Тетяна Іванівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua

© Отченаш Н.М., Лядова Т.І.,
Гладких Ф.В., Кушнір В.Б., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Протипухлинний імунітет при раку грудної залози формується в умовах окисдавативного стресу, де тіол-дисульфідна система, представлена глутатіоновою та тіоредоксиновою ланками, виступає ключовою платформою редокс-регуляції імунних клітин. Її фармакологічна модуляція розглядається як ад'ювантна стратегія, здатна нормалізувати редокс-сигналінг без пригнічення ефекторних механізмів.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані щодо ролі тіол-дисульфідної системи й окисно-відновної рівноваги у формуванні протипухлинної імунної відповіді та імуносупресії, індукованої неoad'ювантною хіміотерапією у хворих на рак грудної залози.

Матеріали та методи. Проведено контент-аналіз публікацій баз PubMed, Cochrane Library, Clinical Key Elsevier, Google Scholar, Scopus, Web of Science за ключовими словами, що відображають редокс-регуляцію, фармакологічні властивості модуляторів тіол-дисульфідної системи та потенціал глутаксиму, опубліковані в рецензованих виданнях.

Результати. Порушення редокс-рівноваги у пухлинному мікрооточенні визначає баланс між імунним наглядом та імунною втечею. Хронічний окисдавативний стрес спричиняє дисфункцію антигенпрезентації та виснаження лімфоцитів, формуючи «холодний» імунний фенотип. Тіол-дисульфідні перемикачі забезпечують швидке переналаштування сигналіngu імунних клітин. Індуковані хіміотерапією редокс-зуви можуть поєднувати імуногенний ефект із тривалою імуносупресією. Обґрунтовано, що глутаксим, як дисульфід-орієнтований модулятор, споріднений з окисненим глутатіоном, потенційно здатен нормалізувати тіол-дисульфідний баланс і підтримувати функцію імунних ефекторів в умовах терапевтичного стресу. Водночас визначено ризик нецільового захисту пухлинних клітин, що потребує біомаркерної стратифікації та імуномоніторингу.

Висновки. Тіол-дисульфідна система є центральним механізмом редокс-керування імунітетом при раку грудної залози. Модулятори цієї системи, зокрема глутаксим, мають потенціал для зменшення імуносупресії, індукованої терапією, однак їх застосування потребує валідації на основі специфічних біомаркерів та клінічних досліджень.

Для цитування:

Отченаш Н.М., Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кушнір В.Б. Модулятори тиол-дисульфідної системи у регуляції протипухлинного імунітету: фармакологічні механізми та перспективи застосування глутаксиму при раку грудної залози. *Каразинський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 3(17). С. 401–428. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-06>

Keywords:

thiol-disulfide system, redox regulation, glutathione, antitumor immunity, oxidative stress, breast cancer.

Для кореспонденції:

Liadova Tetiana Ivanivna
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua

© *Otchenash N.M., Liadova T.I., Hladkykh F.V., Kushnir V.B., 2025*

ABSTRACT

Background. Antitumor immunity in breast cancer develops under oxidative stress conditions, with the thiol-disulfide system, represented by glutathione and thioredoxin branches, serves as a key platform for redox regulation of immune cells. Its pharmacological modulation is considered an adjuvant strategy capable of normalizing redox signaling without suppressing effector mechanisms.

Purpose – to summarize current data on the role of the thiol-disulfide system and redox balance in antitumor immune response formation and immunosuppression induced by neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.

Materials and Methods. A content analysis of publications from PubMed, Scopus, and Web of Science was performed using keywords related to redox regulation, pharmacological properties of thiol-disulfide system modulators, and glutaxim potential.

Results. Redox imbalance in the tumor microenvironment determines the balance between immune surveillance and escape. Chronic oxidative stress causes antigen presentation dysfunction and lymphocyte exhaustion, forming a «cold» immune phenotype. Thiol-disulfide switches enable rapid reprogramming of immune cell signaling. Chemotherapy-induced redox shifts can combine immunogenic effects with prolonged immunosuppression. Glutaxim, as a disulfide-oriented modulator related to oxidized glutathione, can potentially normalize thiol-disulfide balance and support immune effector function under therapeutic stress. However, the risk of off-target tumor cell protection necessitates biomarker stratification and immunomonitoring.

Conclusions. The thiol-disulfide system centrally regulates immunity in breast cancer. Its modulators, particularly glutaxim, may reduce therapy-induced immunosuppression, but require validation through specific biomarkers and clinical studies.

For citation:

Otchenash NM, Liadova TI, Hladkykh FV, Kushnir VB. Thiol-disulfide system modulators in the regulation of antitumor immunity: pharmacological mechanisms and prospects for the use of Glutaxim in breast cancer. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(3(17)):401–428. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-06>

ВСТУП

У структурі сучасних онкологічних захворювань однією із актуальних проблем є рак грудної залози (РГЗ), який посідає друге місце серед онкологічної патології і є глобальною проблемою охорони здоров'я у всьому світі [1, 4].

У 2023 році у світі РГЗ було діагностовано майже у 2,3 млн жінок, при цьому було зареєстровано 666 103 летальних випадків [3, 7]. За даними Національного реєстру раку у 2024 році в Україні РГЗ серед нозологічних структур онкологічних захворювань у жінок займав лідируючу позицію, що складало 23,8%, кількість зареєстрованих випадків серед населення – 12204 (серед них жінок – 12113), а кількість зареєстрованих летальних випадків – 3731 (серед них жінок – 3699) без урахування даних Донецької, Запорізької, Луганської та Херсонської областей, а також АР Крим [4]. Аналіз даних Всесвітньої організації охорони здоров'я довів, що РГЗ є найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі. Кількість втрачених років здорового життя (DALYs) жінок із цим діагнозом у світі перевищує аналогічний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок. РГЗ зустрічається у всіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає [2, 3, 8, 9].

Незважаючи на профілактичні заходи та успіхи у лікуванні, що досягнуті протягом останніх років,

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is one of the most pressing issues in the structure of modern oncological diseases. It ranks second among oncological pathologies and poses a global health problem worldwide [1, 4].

In 2023, nearly 2.3 million women worldwide were diagnosed with BC, resulting in 666,103 deaths [3, 7]. According to the National Cancer Registry, in 2024, BC ranked first among oncological diseases in women in Ukraine. It accounted for 23.8% of all cases, with 12,204 registered cases among the population (including 12,113 women) and the number of registered deaths was 3,731 (including 3,699 women), excluding data from the Donetsk, Zaporizhzhia, Luhansk, and Kherson regions, as well as the Autonomous Republic of Crimea [4]. Analysis of data from the World Health Organization has shown that BC is the most common cancer in the world. The number of disability-adjusted life year (DALYs) by women with this diagnosis worldwide exceeds that of any other type of cancer in women. BC occurs in all countries of the world among women of any age after reaching sexual maturity, but the incidence rate increases with age [2, 3, 8, 9].

Despite preventive measures and advances in treatment achieved in recent years, the incidence of BC continues to rise steadily [3, 9]. Oncologists attribute this to the complexity of pathogenesis and the diversity of clinical manifestations, which can

рівень захворюваності на РГЗ продовжує впевнено зростати [3, 9]. Онкологи це пов'язують із складністю патогенезу та різноманітністю клінічних проявів, що може створювати значні перешкоди для ефективного лікування та профілактики [10, 11, 12].

У хворих на рак грудної залози використання цитостатичних препаратів, таргетних агентів або імуносупресорів призводить до глибокого пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету, що є підґрунтям для реактивації різноманітних інфекційних агентів [13, 14]. Тому дослідження, пов'язані з пошуком та вивченням ефективності препаратів, що мають імуностимулювальну, гемостимулювальну, токсикомодифікуювальну та гепатопротекторну дію, є вельми актуальними.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані щодо ролі тиол-дисульфідної системи й окисно-відновної рівноваги у формуванні протипухлинної імунної відповіді та імуносупресії, індукованої неoad'ювантною хіміотерапією у хворих на рак грудної залози.

create significant obstacles to effective treatment and prevention [10, 11, 12].

In patients with BC, the use of cytostatic drugs, targeted agents, or immunosuppressants leads to profound suppression of cellular and humoral immunity, which is the foundation for the reactivation of various infectious agents [13, 14]. Therefore, research related to the development and study of the effectiveness of drugs that have immunostimulating, hemostimulating, toxicomodifying, and hepatoprotective effects is highly relevant.

Objective – is to summarize current data on the role of the thiol-disulfide system and redox balance in the formation of antitumor immune response and immunosuppression induced by neoadjuvant chemotherapy in patients with BC.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості щодо ролі тиол-дисульфідної системи та окисно-відновної рівноваги у регуляції імунної відповіді, фармакологічних властивостей модуляторів тиол-дисульфідної системи, а також їх потенційного застосування в онкології, зокрема при раку грудної залози. Особливу увагу приділяли роботам, присвяченим імуномодулювальним властивостям глутаксиму, механізмам його дії, та можливостям використання у комплексній протипухлинній терапії.

На першому етапі здійснювали пошук літературних джерел за ключовими словами та їх комбінаціями: thiol-disulfide system, redox regulation, glutathione system, redox modulators, Glutoxim, immune response, antitumor immunity, oxidative stress, breast cancer, chemotherapy, immunomodulation.

На другому етапі проводили первинний відбір публікацій шляхом аналізу назв та резюме статей з подальшим виключенням робіт, що не відповідали меті дослідження або не містили достатньої наукової інформації щодо механізмів окисно-відновної регуляції імунної відповіді або фармакологічних властивостей модуляторів тиол-дисульфідної системи.

На третьому етапі здійснювали поглиблений аналіз повних текстів відібраних публікацій з метою оцінки їх відповідності критеріям включення до огляду, а також визначення наукової релевантності отриманих результатів для узагальнення сучасних уявлень про роль цих сполук у регуляції протипухлинного імунітету.

Критеріями включення публікацій до вибірки, що підлягала подальшому контент-аналізу, були:

1. наявність сучасних даних щодо функціонування тиол-дисульфідної системи, глутатионового метаболізму та їх ролі у регуляції імунної відповіді;
2. висвітлення фармакологічних властивостей і механізмів дії модуляторів окисно-відновного стану

The selection of publications was made using the PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). The publications covered information on the role of the thiol-disulfide system and redox balance in the regulation of the immune response, the pharmacological properties of thiol-disulfide system modulators, and their potential use in oncology, particularly in BC. Particular attention was paid to studies devoted to the immunomodulatory properties of glutathione, its mechanisms of action, and potential use in complex antitumor therapy.

At the first stage, literature sources were searched using keywords and combinations thereof: thiol-disulfide system, redox regulation, glutathione system, redox modulators, Glutoxim, immune response, antitumor immunity, oxidative stress, breast cancer, chemotherapy, immunomodulation.

The second stage involved the initial selection of publications by analyzing the titles and abstracts of articles, followed by the exclusion of works that did not correspond to the research objective or did not contain sufficient scientific information on the mechanisms of redox regulation in the immune response or the pharmacological properties of modulators of the thiol-disulfide system.

The third stage involved an in-depth analysis of the full texts of selected publications in order to assess their compliance with the criteria for inclusion in the review, as well as to determine the scientific relevance of the results obtained for summarizing current ideas about the role of these compounds in the regulation of antitumor immunity.

The criteria for including publications in the sample subject to further content analysis were as follows:

1. availability of current data on the functioning of the thiol-disulfide system, glutathione metabolism, and their role in regulating the immune response;
2. highlighting the pharmacological properties and mechanisms of action of modulators of the redox

клітини, зокрема глутаксиму, у контексті імунології та онкології;

3. відповідність досліджень принципам доказової медицини (експериментальні, клінічні або оглядові роботи, опубліковані у рецензованих наукових виданнях);

4. наявність відкритого доступу до повного тексту публікації або можливість отримання повнотекстової версії через наукові бібліотечні ресурси.

Отримані джерела були систематизовані та проаналізовані з використанням методів бібліографічного, порівняльного та контент-аналізу, що дало змогу узагальнити сучасні наукові уявлення щодо ролі модуляторів тиол-дисульфідної системи у регуляції проти-пухлинного імунітету.

state of cells, in particular glutathione, in the context of immunology and oncology;

3. compliance of research with the principles of evidence-based medicine (experimental, clinical, or review studies published in peer-reviewed scientific journals);

4. the availability of open access to the full text of the publication or the possibility of obtaining a full-text version through scientific library resources.

The sources obtained were systematized and analyzed using bibliographic, comparative, and content analysis methods, which made it possible to summarize current scientific ideas about the role of modulators of the thiol-disulfide system in the regulation of antitumor immunity.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

1. Імунологічні виклики сучасної онкології та місце відновлення окисно-відновної рівноваги в протираковому імунітеті

Сучасна онкологія перебуває у фазі концептуального зсуву від виключно «пухлиноцентричного» підходу до інтегративного розуміння пухлини як екосистеми, в якій вирішальну роль у перебігу хвороби та відповіді на лікування відіграє пухлинне мікрооточення (tumor microenvironment – TME) [15].

Під TME розуміють сукупність пухлинних клітин, стромальних елементів, судинного компонента та інфільтруючих імунних клітин, взаємодія яких формує фенотип імунного нагляду або імунної втечі [16, 17]. Попри значні досягнення в імунотерапії, у значній частині пацієнтів зберігається первинна або набута резистентність, що підкреслює потребу в уточненні механізмів імуносупресії в TME та пошуку фармакологічних «важелів» її реверсії [15].

Ключовим імунологічним викликом є формування «холодних» або імунно-ексклюзивних пухлинних фенотипів, для яких характерні недостатня інфільтрація ефекторними Т-лімфоцитами, дисфункція антигенпрезентації та переважання супресорних популяцій (регуляторні Т-клітини, мієлоїдні супресорні клітини, M2-подібні макрофаги) [18]. При раку грудної залози гетерогенність TME та різний склад імунного інфільтрату асоціюються з відмінностями клінічної поведінки та чутливості до системної терапії, що узгоджується з концепцією контекст-залежної ефективності проти-пухлинного імунітету [18].

Окремим шаром проблеми є індуковані терапією зміни імунної реактивності. [16]. Цитотоксична хімотерапія може поєднувати дві протилежні імунологічні траєкторії: з одного боку – індукцію імуногенної загибелі клітин і підвищення антигенності пухлини, з іншого – ушкодження швидкопроліферуючих імунних клітин та зсув у бік імуносупресивних програм відновлення тканин [15, 19]. Унаслідок цього, навіть за наявності ефективного зменшення пухлинної маси, може зберігатися функціонально «виснажений» пул Т-клітин та несприятлива якість імунної пам'яті, що обмежує тривалість контролю захворювання [20].

Вказані феномени мають спільний біологічний знаменник – стресові сигнали та метаболічні обмеження в TME, серед яких провідне місце посідає порушення окисно-відновної рівноваги (redox balance) [19, 21]. Окисно-відновна рівновага визначається співвідношенням прооксидантних факторів (реактивні форми

1. Immunological challenges of modern oncology and the role of restoring redox balance in antitumor immunity

Modern oncology is undergoing a conceptual shift from an exclusively «tumor-centric» approach to an integrative understanding of the tumor as an ecosystem in which the tumor microenvironment (TME) plays a decisive role in the course of the disease and response to treatment [15].

TME refers to the aggregate of tumor cells, stromal elements, vascular components, and infiltrating immune cells, whose interaction forms the phenotype of immune surveillance or immune escape [16, 17]. Despite breakthroughs in immunotherapy, a significant proportion of patients remain primarily or secondarily resistant, highlighting the need to refine the mechanisms of immunosuppression in the TME and search for pharmacological «levers» to reverse it [15].

A key immunological challenge is the formation of «cold» or immune-exclusive tumor phenotypes, which are characterized by insufficient infiltration by effector T lymphocytes, dysfunction of antigen presentation, and a predominance of suppressor populations (regulatory T cells, myeloid suppressor cells, M2-like macrophages) [18]. In BC, TME heterogeneity and different immune infiltrate composition are associated with differences in clinical behavior and sensitivity to systemic therapy, consistent with the concept of context-dependent antitumor immunity efficacy [18].

A separate aspect of the problem is therapy-induced changes in immune reactivity [16]. Cytotoxic chemotherapy can combine two opposing immunological trajectories: on the one hand, the induction of immunogenic cell death and increased tumor antigenicity, and on the other, damage to rapidly proliferating immune cells and a shift toward immunosuppressive tissue repair programs [15, 19]. As a result, even with effective reduction of tumor mass, a functionally «depleted» pool of T cells and poor immune memory quality may persist, limiting the duration of disease control [20].

These phenomena have a common biological factor – stress signals and metabolic restrictions in the TME, among which the disruption of the redox balance plays a leading role [19, 21]. The redox balance is determined by the ratio of pro-oxidant factors (reactive oxygen species – ROS; reactive nitrogen species – RNS) and antioxidant systems that maintain controlled oxidative signaling without transitioning to damaging oxidative stress [21, 22]. Tumor cells and TME cells often exist

кисню – reactive oxygen species – ROS; реактивні форми азоту – reactive nitrogen species – RNS) та антиоксидантних систем, які підтримують контрольовані сигнальні окиснення без переходу до ушкоджувального оксидативного стресу [21, 22]. Пухлинні клітини та клітини TME часто існують в умовах підвищеного базального оксидативного навантаження, пов'язаного з метаболічною перебудовою, гіпоксією та запальними медіаторами, що формує адаптаційний «антиоксидантний щит» і водночас змінює функціональність імунних ефektorів [17, 19, 23].

Імунні клітини, які інфільтрують пухлину, не є пасивними «мішенями» оксидативного впливу, а самі стають джерелом ROS та учасниками редокс-сигналіngu [22, 24]. Показано, що ROS, продуковані фагоцитами та іншими популяціями в TME, можуть модулювати антигенпрезентацію, фенотип поляризації макрофагів, активність NK-клітин і функціональну придатність CD8⁺ Т-лімфоцитів, причому напрямом ефекту залежить від локальної концентрації, тривалості експозиції та антиоксидантної ємності клітини-мішені [21, 24]. Таким чином, редокс-стан у TME слід розглядати як регуляторний «вузол», який здатен одночасно підтримувати пухлинну виживаність і обмежувати протипухлинні імунні механізми, що створює підґрунтя для терапевтичної модуляції [19, 23].

З позиції доказової медицини важливим є розмежування причинно-наслідкових ланцюгів та альтернативних пояснень [22]. Оксидативний дисбаланс може бути як первинним чинником імуносупресії (через прямі окисні модифікації сигнальних білків і рецепторів), так і вторинним маркером гіпоксії, метаболічної конкуренції за поживні субстрати або хронічного запалення, які самі по собі пригнічують ефektorні імунні відповіді [15, 21].

Ризик систематичних похибок у трактуванні редокс-ефектів зумовлений відмінностями методів детекції ROS/RNS, просторовою неоднорідністю TME та різним внеском субклітинних компартментів у загальний редокс-профіль [22, 25].

У цьому контексті особливого значення набуває тиол-дисульфідна система як універсальна платформа редокс-регуляції [25, 26]. Тиольні групи цистеїнових залишків у білках можуть піддаватися оборотним окисним модифікаціям, що змінює активність ферментів, трансдукцію сигналів та транскрипційні програми, забезпечуючи швидке «налаштування» імунної клітини під умови мікрооточення [26]. Оборотні тиол-залежні модифікації, зокрема S-глутатіонілювання (S-glutathionylation), розглядаються як механізм одночасного захисту білків від необоротного окиснення та тонкого регулювання сигналіngu, що має потенційну релевантність для керування протипухлинними функціями Т-клітин і вроджених ефektorів [25, 26].

Глутатіонова система (відновлений глутатіон – GSH; окиснений глутатіон – GSSG) є центральним буфером клітинного редокс-потенціалу і визначає здатність клітин протистояти оксидативним пікам, не втрачаючи сигнальної пластичності [25]. Субклітинна компартменталізація GSH (цитозоль, мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, ядро) формує різні «мікродомени» редокс-регуляції, що може пояснювати варіабельність імунних фенотипів при однакових системних показниках оксидативного стресу [25]. У TME, де поєднуються гіпоксія, ацидоз і дефіцит поживних субстратів, саме обмеження антиоксидантної ємності ефektorних лімфоцитів може виступати «вузьким місцем»,

in conditions of increased basal oxidative stress associated with metabolic restructuring, hypoxia, and inflammatory mediators, which forms an adaptive «antioxidant shield» and simultaneously alters the functionality of immune effectors [17, 19, 23].

Immune cells that infiltrate tumors are not passive «targets» of oxidative stress, but themselves become sources of ROS and participants in redox signaling [22, 24]. It has been shown that ROS produced by phagocytes and other populations in the TME can modulate antigen presentation, macrophage polarization phenotype, NK cell activity, and CD8⁺ T cell functional competence, with the direction of the effect depending on local concentration, duration of exposure, and antioxidant capacity of the target cell [21, 24]. Thus, the redox state in the TME should be considered as a regulatory «hub» that is capable of simultaneously supporting tumor survival and limiting antitumor immune mechanisms, which creates the basis for therapeutic modulation [19, 23].

From the perspective of evidence-based medicine, it is important to distinguish between causal chains and alternative explanations [22]. Oxidative imbalance can be both a primary factor in immunosuppression (through direct oxidative modifications of signaling proteins and receptors) and a secondary marker of hypoxia, metabolic competition for nutrient substrates, or chronic inflammation, which themselves suppress effector immune responses [15, 21].

The risk of systematic errors in the interpretation of redox effects arises from differences in ROS/RNS detection methods, spatial heterogeneity of the TME, and varying contributions of subcellular compartments to the overall redox profile [22, 25].

In this context, the thiol-disulfide system as a universal redox regulation platform becomes particularly important [25, 26]. The thiol groups of cysteine residues in proteins can undergo reversible oxidative modifications, which alter enzyme activity, signal transduction, and transcriptional programs, ensuring rapid «tuning» of immune cells to microenvironmental conditions [26]. Reversible thiol-dependent modifications, particularly S-glutathionylation, are considered as a mechanism for simultaneous protection of proteins from irreversible oxidation and fine-tuning of signaling, which has potential relevance for the control of antitumor functions of T cells and innate effectors [25, 26].

The glutathione system (reduced glutathione – GSH; oxidized glutathione – GSSG) is the central buffer of cellular redox potential and determines the ability of cells to withstand oxidative peaks without losing signaling plasticity [25]. Subcellular compartmentalization of GSH (cytosol, mitochondria, endoplasmic reticulum, nucleus) forms various redox regulation «microdomains», which may explain the variability of immune phenotypes with identical systemic oxidative stress indicators [25]. In TME, where hypoxia, acidosis, and nutrient substrate deficiency are combined, it is precisely the limitation of the antioxidant capacity of effector lymphocytes that may act as a «bottleneck» contributing to functional dysfunction and exhaustion [15, 20].

At the same time, the thioredoxin system (thioredoxin – Trx; thioredoxin reductase – TrxR) ensures the restoration of oxidized protein thiols and maintains redox control of transcription factors and stress responses [27]. It has been demonstrated that the Trx-system can mediate the adaptation of tumor cells to elevated ROS and promote

що сприяє функціональній дисфункції та виснаженню [15, 20].

Паралельно, тіоредоксинова система (тіоредоксин – thioredoxin – Trx; тіоредоксинредуктаза – thioredoxin reductase – TrxR) забезпечує відновлення окиснених білкових тиолів і підтримує редокс-контроль транскрипційних факторів та стрес-відповідей [27]. Продемонстровано, що Trx-система може опосередковувати адаптацію пухлинних клітин до підвищеного ROS та сприяти виживаності, а також впливати на взаємодію пухлини з імунною системою, що робить її потенційною терапевтичною мішенню в рамках редокс-модуляції [23, 27].

Таким чином, місце відновлення окисно-відновної рівноваги в протипухлинному імунітеті полягає не у «неспецифічному пригніченні ROS», а у нормалізації редокс-сигналіngu до діапазону, сумісного з ефекторною функцією імунних клітин та контролем пухлинної адаптації. Клінічно значущою гіпотезою є те, що редокс-модулятори, які діють через тиол-дисульфідні механізми та глутатіонзалежні реакції, можуть підвищувати «імунну придатність» організму під час системної терапії, зменшуючи імуносупресивні наслідки стресових впливів, не блокуючи при цьому протипухлинні прооксидантні механізми цитотоксичності. Така концепція узгоджується з сучасними уявленнями про подвійний характер ROS у пухлинному процесі та необхідність контекст-залежного керування редокс-ланцюгами в TME.

2. Окисно-відновна рівновага клітини як ключовий чинник регуляції імунної відповіді

Окисно-відновна рівновага (редокс-гомеостаз) імунної клітини визначається динамічною взаємодією між утворенням ROS, RNS та реактивних форм сірки (reactive sulfur species – RSS) та їх ферментативною і неферментативною детоксикацією, а також системами відновлення тиолів білків і низькомолекулярних тиолів. У сучасній концепції «редокс-коду» ключовою є не лише профілактика «окиснювального дистресу», а й підтримання фізіологічних «хвиль» вторинних месенджерів (передусім H₂O₂), які забезпечують сигналінг через оборотне окиснення цистеїнових залишків у регуляторних білках [28].

2.1. Джерела редокс-сигналів в імунних клітинах та принципи їх просторово-часової організації

Основними джерелами ROS в імунних клітинах є мітохондріальний електрон-транспортний ланцюг, NADPH-оксидази (NOX), ендоплазматичний ретикулум і пероксисоми, тоді як RNS формуються переважно за участю NO-синтаз, а RSS – внаслідок метаболізму сірковмісних сполук з утворенням H₂S та споріднених форм. Показано, що біологічна дія ROS визначається не абсолютним рівнем, а мікродоменним розподілом, тривалістю і «каналізацією» сигналу до чутливих тиолів-мішеней; надлишкові, дифузні або тривалі підйоми ROS зумовлюють перехід від сигналіngu до ушкодження макромолекул [29].

Функціональна специфічність редокс-сигналів забезпечується системами «редокс-передачі» (thioredoxin system; glutathione system) і ферментами-«буферами» (пероксиредоксини, глутатіонпероксидази), які одночасно обмежують токсичність ROS і сприяють селективності окиснення регуляторних

survival, as well as influence the interaction of the tumor with the immune system, making it a potential therapeutic target in redox modulation [23, 27].

Thus, the restoration of redox balance in antitumor immunity does not consist in «nonspecific suppression of ROS», but in the normalization of redox signaling to a range compatible with the effector function of immune cells and control of tumor adaptation. A clinically significant hypothesis is that redox modulators acting through thiol-disulfide mechanisms and glutathione-dependent reactions can increase the body's «immune fitness» during systemic therapy, reducing the immunosuppressive effects of stressors without blocking the antitumor prooxidant mechanisms of cytotoxicity. This concept is consistent with current ideas about the dual nature of ROS in the tumor process and the need for context-dependent control of redox chains in the TME.

2. Oxidative-reductive equilibrium of cells as a key factor in regulating immune response

The redox balance (redox homeostasis) of immune cells is determined by the dynamic interaction between the formation of ROS, RNS, and reactive sulfur species (RSS) and their enzymatic and non-enzymatic detoxification, as well as the systems for the reduction of protein thiols and low-molecular-weight thiols. In the modern concept of the «redox code,» the key is not only the prevention of «oxidative distress,» but also the maintenance of physiological «waves» of secondary messengers (primarily H₂O₂), which provide signaling through the reversible oxidation of cysteine residues in regulatory proteins [28].

2.1. Sources of redox signals in immune cells and principles of their spatial-temporal organization

The main sources of ROS in immune cells are the mitochondrial electron transport chain, NADPH oxidases (NOX), the endoplasmic reticulum, and peroxisomes, while RNS are formed mainly with the participation of NO synthases, RSS is produced as a result of the metabolism of sulfur-containing compounds with the formation of H₂S and related forms. It has been shown that the biological effect of ROS is determined not by its absolute level, but by its microdomain distribution, duration, and «channeling» of the signal to sensitive thiol targets; excessive, diffuse, or prolonged increases in ROS cause a transition from signaling to damage to macromolecules [29].

The functional specificity of redox signals is ensured by redox transmission systems (thioredoxin system; glutathione system) and «buffer» enzymes (peroxiredoxins, glutathione peroxidases), which simultaneously limit the toxicity of ROS and promote the selectivity of oxidation of regulatory cysteines. From the perspective of evidence-based medicine, this

цистеїнів. З позицій доказової медицини це пояснює, чому неспецифічне «пригнічення оксидативного стресу» антиоксидантами не завжди транслюється у клінічну користь: фізіологічні редокс-сигнали є складовою нормальної активації імунітету, а «надмірна редукція» може індукувати стан «редуктивного дистресу» з порушенням сигналіngu [28].

2.2. Тиол-дисульфідні перемикачі та посттрансляційні редокс-модифікації як молекулярна «мова» імунорегуляції

Ключовою молекулярною основою редокс-контролю вважаються оборотні модифікації цистеїнів (S-сульфенилювання, S-глутатіонілювання, S-нітрозилювання) та формування/відновлення дисульфідних зв'язків, які змінюють активність ферментів, адаптерних білків і факторів транскрипції. Такі «редокс-перемикачі» здатні інтегрувати метаболічний стан клітини (NADPH/NADP⁺, GSH/GSSG) із зовнішніми імунними стимулами, забезпечуючи контекст-залежну відповідь без необхідності змін експресії генів у перші хвилини активації [28].

В імунних клітинах редокс-сигналіng функціонально пов'язаний із червоними лініями ключових каскадів – NF-κB, HIF-1, AMPK, mTOR, MAPK – через чутливі до окиснення вузли в білках-сенсорах та фосфатазах. При цьому альтернативним поясненням спостережуваних «проредокс-ефектів» у різних моделях є відмінності у дизайні експериментів (тип клітин, рівень гіпоксії, наявність глюкози/цистеїну, спосіб індукції ROS), що зумовлює гетерогенність величин ефекту й обмежує пряме узагальнення на клінічні сценарії без стратифікації за метаболічними фенотипами [30].

2.3. Редокс-контроль імунометаболізму: зв'язок із ефекторною функцією та виснаженням

Редокс-гомеостаз є невід'ємною частиною імуні-метаболічного перепрограмування: активація Т-лімфоцитів супроводжується зростанням потреби в енергії та біосинтезі, що змінює потоки через гліколіз, пентозофосфатний шлях (як джерело NADPH), цикл трикарбонових кислот та окисне фосфорилування, а отже – і «редокс-ландшафт» клітини [31]. Показано, що зсув гліколізу у CD8⁺ Т-клітинах здатний модифікувати їх активацію, диференціацію та функціональну компетентність, що створює підґрунтя для метаболічно-редокс таргетованих стратегій підсилення проти-пухлинної відповіді [32].

Водночас причинно-наслідковий зв'язок між редокс-станом і ефекторною функцією є двонапрямним: підвищення метаболічного потоку може збільшувати генерацію ROS, а ROS, у свою чергу, регулюють активність ферментів і транскрипційних програм, що закріплюють метаболічний фенотип. У клінічно релевантних умовах пухлинного мікрооточення (гіпоксія, дефіцит поживних речовин, надлишок лактату, імуносупресивні медіатори) ці зворотні зв'язки можуть сприяти формуванню «виснаженого» фенотипу Т-клітин, де редокс-дисбаланс є не єдиною причиною, а одним із конвергентних модифікаторів [30].

explains why nonspecific «suppression of oxidative stress» by antioxidants does not always translate into clinical benefits: physiological redox signals are part of normal immune activation, and «excessive reduction» can induce a state of «reductive distress» with impaired signaling. [28].

2.2. Thiol-disulfide switches and post-translational redox modifications as the molecular «language» of immunoregulation

The key molecular basis of redox control is considered to be reversible modifications of cysteines (S-sulfenylation, S-glutathionylation, S-nitrosylation) and the formation/restoration of disulfide bonds, which alter the activity of enzymes, adapter proteins, and transcription factors. Such «redox switches» are capable of integrating the metabolic state of the cell (NADPH/NADP⁺, GSH/GSSG) with external immune stimuli, providing a context-dependent response without the need for changes in gene expression in the first minutes of activation [28].

In immune cells, redox signaling is functionally linked to the key cascades – NF-κB, HIF-1, AMPK, mTOR, MAPK – through oxidation-sensitive nodes in sensor proteins and phosphatases. At the same time, an alternative explanation for the observed «pro-redox effects» in various models is differences in experimental design (cell type, hypoxia level, presence of glucose/cysteine, method of ROS induction), which causes heterogeneity in the magnitude of the effect and limits direct generalization to clinical scenarios without stratification by metabolic phenotypes [30].

2.3. Redox control of immunometabolism: connection between effector function and exhaustion

Redox homeostasis is an integral part of immunometabolic reprogramming: activation of T lymphocytes is accompanied by an increase in energy demand and biosynthesis, which alters flows through glycolysis, the pentose phosphate pathway (as a source of NADPH), the tricarboxylic acid cycle, and oxidative phosphorylation, and thus the redox landscape of the cell [31]. It has been shown that glycolysis shift in CD8⁺ T cells can modify their activation, differentiation, and functional competence, which creates a basis for metabolically redox-targeted strategies to enhance antitumor response [32].

At the same time, the causal relationship between redox status and effector function is bidirectional: increased metabolic flux can increase ROS generation, and ROS, in return, regulate the activity of enzymes and transcriptional programs that determine the metabolic phenotype. Under clinically relevant conditions of the TME (hypoxia, nutrient deficiency, lactate excess, immunosuppressive mediators), these feedback loops may contribute to the formation of a «depleted» T-cell phenotype, where redox imbalance is not the sole cause but one of several convergent modifiers [30].

2.4. NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – NRF2) як вузловий редокс-сенсор і імунорегулятор

Транскрипційний фактор NRF2 розглядається як центральний регулятор антиоксидантних і детоксикаційних генів і водночас як модифікатор імунної відповіді через вплив на поляризацію вроджених ефektorів, цитокіновий профіль і чутливість до інтерферонового сигналіну [28]. Показано, що фармакологічна активація NRF2 може знижувати експресію рецептора інтерферону I типу та змінювати поляризацію макрофагів у напрямі резолуції запалення, тоді як інгібування NRF2 має протилежні ефекти; ці дані підкреслюють причинну роль NRF2-залежних редокс-програм у формуванні імунного фенотипу [33].

Важливим є те, що NRF2-опосередковані ефекти можуть мати як імунотекторний, так і потенційно імуносупресивний компонент залежно від контексту: посилення антиоксидантної відповіді здатне зменшувати ушкодження та підтримувати життєздатність ефektorів, але одночасно – обмежувати ROS-залежні сигнали, необхідні для оптимальної активації [28]. Тому при інтерпретації доклінічних результатів доцільно враховувати альтернативні пояснення (доза/тривалість активації NRF2; вихідний рівень оксидативного стресу; тип пухлини; домінування вродженого чи адаптивного компонентів відповіді), що визначають узгодженість із патофізіологічними моделями.

2.5. Редокс-залежна регуляція імунних «контрольних точок» та імуносупресії

Редокс-стан впливає на експресію та функціонування молекул імунорегуляції, включно з лігандами контрольних точок, через взаємодію з транскрипційними програмами та метаболічними вузлами [30]. Продемонстровано, що 4-октилїтаконат (4-octyl itaconate) здатний активувати NRF2 та водночас негативно регулювати експресію PD-L1 в експериментальній моделі системного запалення, що ілюструє принципову можливість фармакологічного «переналаштування» редокс-осей із наслідками для імунного пригнічення [34].

Для онкологічного контексту ці дані мають обмеження екстраполяції, оскільки моделі запалення не відтворюють повністю метаболічну архітектуру пухлинного мікрооточення та тривалу імуносупресію [30]. Водночас узгодженість із базовими механізмами (NRF2–Keap1 вісь; редокс-контроль транскрипції; взаємодія з метаболізмом макрофагів) підтримує біологічну правдоподібність застосування редокс-модуляторів як ад'ювантів до імунотерапії за умови раціональної стратифікації [28].

2.6. Глутатіонова ланка та доступність цистеїну: системний рівень редокс-обмежень імунітету

Глутатіон (GSH) і пов'язаний з ним пул цистеїну є критичними для відновлення окиснених білкових тіолів, контролю пероксидів та підтримання проліферації і функції імунних клітин [28]. Транспорт системи x_c^- (xCT; ген SLC7A11) забезпечує імпорту цистину з подальшим відновленням до цистеїну та синтезом GSH, що робить його важливим вузлом як у пухлинних клітинах, так і в окремих популяціях імунних клітин [35].

2.4. NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – NRF2) as a key redox sensor and immunoregulator

The transcription factor NRF2 is considered to be a central regulator of antioxidant and detoxification genes and, at the same time, a modifier of the immune response through its influence on the polarization of innate effectors, cytokine profile, and sensitivity to interferon signaling [28]. It has been shown that pharmacological activation of NRF2 can reduce the expression of type I interferon receptors and alter macrophage polarization toward inflammation resolution, whereas NRF2 inhibition has the opposite effects; these data highlight the causal role of NRF2-dependent redox programs in shaping the immune phenotype [33].

Important to note is that NRF2-mediated effects can have both immunoprotective and potentially immunosuppressive components depending on the context: enhancing the antioxidant response can reduce damage and maintain the viability of effectors, but at the same time limit ROS-dependent signals necessary for optimal activation [28]. Therefore, when interpreting preclinical results, it is advisable to consider alternative explanations (dose/duration of NRF2 activation; baseline oxidative stress; tumor type; dominance of innate or adaptive response components) that determine consistency with pathophysiological models.

2.5. Redox-dependent regulation of immune checkpoints and immunosuppression

The redox state influences the expression and function of immunoregulatory molecules, including checkpoint ligands, through interactions with transcriptional programs and metabolic hubs [30]. It has been demonstrated that 4-octyl itaconate is capable of activating NRF2 and simultaneously downregulating PD-L1 in an experimental model of systemic inflammation, illustrating the fundamental possibility of pharmacological «reset» of redox pathways with consequences for immune suppression [34].

For the oncological context, these data have limitations in terms of extrapolation, since inflammation models do not fully reproduce the metabolic architecture of the TME and prolonged immunosuppression [30]. At the same time, consistency with basic mechanisms (NRF2–Keap1 axis; redox control of transcription; interaction with macrophage metabolism) supports the biological plausibility of using redox modulators as adjuvants to immunotherapy, provided that rational stratification is applied [28].

2.6. Glutathione link and cysteine availability: systemic level of redox constraints on immunity

Glutathione (GSH) and its associated cysteine pool are critical for the reduction of oxidized protein thiols, the control of peroxides, and the maintenance of immune cell proliferation and function [28]. The x_c^- transporter (xCT; SLC7A11 gene) imports cystine, which is then reduced to cysteine and used in GSH synthesis, making it an important hub in both tumor cells and certain immune cell populations [35].

На моделях раку грудної залози показано, що дефіцит xCT у мишей може зменшувати метастазування без очевидного порушення здатності імунної системи формувати гуморальну й клітинну відповідь, що є аргументом на користь потенційної «терапевтичної широти» втручань у цистин-глутатионову вісь. Разом із тим, ризики систематичних помилок при узагальненні включають видоспецифічні відмінності транспорту амінокислот, різну роль xCT у субпопуляціях імунних клітин та залежність результатів від типу пухлини, що потребує незалежного підтвердження в різних моделях і, за можливості, у трансляційних дослідженнях з імуномоніторингом [35].

2.7. Фероптоз та ліпопероксидація як редокс-опосередкований механізм модифікації імунної відповіді

Фероптоз – форма регульованої загибелі клітин, пов'язана з залізоалежною ліпопероксидацією, розглядається як важливий редокс-залежний процес на перетині інфекцій, запалення та імунітету. Імунологічні наслідки фероптозу є подвійними: з одного боку, він може обмежувати виживання клітин-мішеней і змінювати спектр сигналів небезпеки, з іншого – впливати на життєздатність та функцію самих імунних ефektorів через вразливість до ліпідних пероксидів і залежність від систем антиоксидантного захисту [36].

З огляду на множинність редокс-залежних шляхів загибелі клітин (апоптоз, некроптоз, піроптоз) причинне приписування імунних ефектів винятково фероптозу потребує суворого контролю конфаундерів (перехресна активація каскадів, зміни метаболізму заліза, супутня гіпоксія), що є джерелом варіабельності між дослідженнями та обмеженням для прямого перенесення на клінічну онкологію.

Наведені дані свідчать, що редокс-гомеостаз імунних клітин є інтегральним регулятором сигналіну, метаболічної адаптації, диференціації та ефektorної функції, а також важливим модифікатором імуносупресії в умовах хронічного стресу. Редокс-втручання потенційно можуть підсилювати протипухлинний імунітет лише за умови контекстної селективності – збереження фізіологічного редокс-сигналіну при корекції патологічного дистресу, що методологічно вимагає біомаркерів (наприклад, GSH/GSSG, маркери ліпопероксидації, NRF2-активність) і стратифікації пацієнтів. Саме цей концептуальний каркас є підставою для подальшого аналізу модуляторів тиол-дисульфідної системи та обґрунтування перспектив застосування глутаксиму у комплексній протипухлинній терапії, зокрема при раку грудної залози, із врахуванням потенційної користі і ризиків редокс-«переналаштування» імунної відповіді.

3. Модулятори тиол-дисульфідної системи як новий напрямок фармакологічної регуляції імунітету

Сучасні уявлення про регуляцію імунної відповіді дедалі частіше інтегрують концепцію редокс-залежного контролю клітинних сигналів, відповідно до якої окисно-відновний стан клітини визначає активність ключових сигнальних каскадів, метаболічних шляхів і транскрипційних програм, що формують імунний фенотип. У цьому контексті тиол-дисульфідна система розглядається як один із центральних механізмів клітинної адаптації до змін редокс-потенціалу

BC models have shown that xCT deficiency in mice can reduce metastasis without apparent impairment of the immune system's ability to form humoral and cellular responses, arguing for the potential «therapeutic breadth» of interventions in the cystine-glutathione axis. At the same time, risks of systematic errors in generalization include species-specific differences in amino acid transport, different roles of xCT in immune cell subpopulations, and dependence of results on tumor type, which requires independent confirmation in different models and, if possible, in translational studies with immunomonitoring [35].

2.7. Ferroptosis and lipoperoxidation as a redox-mediated mechanism of immune response modification

Ferroptosis, a form of regulated cell death associated with iron-dependent lipoperoxidation, is considered an important redox-dependent process at the intersection of infection, inflammation, and immunity. The immunological consequences of ferroptosis are twofold: on the one hand, it can limit the survival of target cells and alter the spectrum of danger signals; on the other hand, it can affect the viability and function of immune effectors themselves due to their vulnerability to lipid peroxides and dependence on antioxidant defense systems [36].

Given the multiplicity of redox-dependent cell death pathways (apoptosis, necroptosis, pyroptosis), attributing immune effects exclusively to ferroptosis requires strict control of confounders (cross-activation of cascades, changes in iron metabolism, concomitant hypoxia), which is a source of variability between studies and a limitation for direct transfer to clinical oncology.

The data presented indicate that redox homeostasis of immune cells is an integral regulator of signaling, metabolic adaptation, differentiation, and effector function, as well as an important modifier of immunosuppression under conditions of chronic stress. Redox interventions can potentially enhance antitumor immunity only under the condition of contextual selectivity – preservation of physiological redox signaling while correcting pathological distress – which methodologically requires biomarkers (e.g., GSH/GSSG, lipoperoxidation markers, NRF2 activity) and patient stratification. This conceptual framework is the basis for further analysis of modulators of the thiol-disulfide system and justification of the prospects for the use of glutaxime in complex antitumor therapy, in particular for BC, taking into account the potential benefits and risks of redox «reset» of the immune response.

3. Modulators of the thiol-disulfide system as a new direction in pharmacological regulation of immunity

Modern ideas about the regulation of immune responses increasingly integrate the concept of redox-dependent control of cellular signals, according to which the redox state of a cell determines the activity of key signaling cascades, metabolic pathways, and transcriptional programs that shape the immune phenotype. In this context, the thiol-disulfide system is considered one of the central mechanisms of cellular adaptation to changes in redox potential and stress factors

та стресових факторів мікрооточення [21]. Оборотні перетворення між тиольними (–SH) та дисульфідними (–S–S–) формами білкових і низькомолекулярних сполук виконують роль молекулярних перемикачів, які регулюють активність ферментів, рецепторів і транскрипційних факторів, забезпечуючи швидку адаптацію клітин імунної системи до зовнішніх сигналів.

В умовах пухлинного мікрооточення порушення редокс-гомеостазу є одним із ключових факторів, що визначають функціональний стан імунних клітин. Хронічний оксидативний стрес, характерний для багатьох злоякісних новоутворень, може призводити до окиснення регуляторних білків, пригнічення антигенпрезентації та функціонального виснаження ефекторних Т-лімфоцитів [30]. Водночас контрольовані редокс-сигнали необхідні для нормальної активації імунних клітин і формування протипухлинної відповіді, що підкреслює складність фармакологічного втручання у ці процеси. Таким чином, сучасні терапевтичні стратегії спрямовані не на повне пригнічення утворення реактивних форм кисню, а на відновлення фізіологічного балансу між прооксидантними та антиоксидантними механізмами.

Фармакологічна модуляція тиол-дисульфідної системи розглядається як перспективний підхід до регуляції імунної відповіді, оскільки вона дозволяє впливати на фундаментальні механізми клітинного сигналіну без прямого втручання у специфічні рецепторні шляхи. Однією з ключових мішеней таких втручань є глутатіонова система, яка забезпечує підтримання внутрішньоклітинного редокс-потенціалу та регулює процеси детоксикації, проліферації й апоптозу. Показано, що рівень відновленого глутатіону (GSH) у клітинах імунної системи визначає їх здатність до активації, проліферації та синтезу цитокінів, а також впливає на диференціацію Т-клітинних субпопуляцій.

Дисбаланс у системі GSH/GSSG може змінювати функціональну активність різних ланок імунної відповіді. Зниження рівня GSH асоціюється зі зменшенням проліферативної здатності Т-лімфоцитів і порушенням продукції інтерлейкіну-2, тоді як відновлення глутатіонового пулу сприяє нормалізації клітинного імунітету та підвищує резистентність до оксидативного ушкодження. Такі ефекти пояснюються тим, що багато сигнальних білків імунної системи містять редокс-чутливі цистеїнові залишки, окиснення яких змінює їхню активність і, відповідно, функціональний стан клітини.

Важливим аспектом редокс-регуляції імунітету є також контроль транскрипційних факторів, що беруть участь у формуванні запальної відповіді. Активність факторів NF-κB, AP-1 і STAT залежить від стану тиольних груп у їх структурі, що робить їх чутливими до змін окисно-відновного балансу клітини. Фармакологічні агенти, здатні модулювати тиол-дисульфідний обмін, можуть таким чином впливати на експресію цитокінів, хемокінів і молекул адгезії, які визначають характер імунної реакції.

Окремої уваги заслуговує роль редокс-регуляції у функціонуванні клітин вродженого імунітету. Макрофаги та нейтрофіли активно продукують реактивні форми кисню під час «респіраторного вибуху», що є важливим механізмом антимікробного та протипухлинного захисту. Проте надмірне утворення ROS може призводити до пошкодження тканин і пригнічення адаптивної імунної відповіді. У цьому контексті

in the microenvironment [21]. Reversible transformations between thiol (–SH) and disulfide (–S–S–) forms of protein and low-molecular-weight compounds act as molecular switches that regulate the activity of enzymes, receptors, and transcription factors, ensuring rapid adaptation of immune system cells to external signals.

In the TME, redox homeostasis imbalance is one of the key factors determining the functional state of immune cells. Chronic oxidative stress, typical of many malignant neoplasms, can lead to oxidation of regulatory proteins, suppression of antigen presentation, and functional exhaustion of effector T lymphocytes [30]. At the same time, controlled redox signals are necessary for normal activation of immune cells and the formation of an antitumor response, which emphasizes the complexity of pharmacological intervention in these processes. Thus, modern therapeutic strategies are aimed not at completely suppressing the formation of reactive oxygen species, but at restoring the physiological balance between pro-oxidant and antioxidant mechanisms.

Pharmacological modulation of the thiol-disulfide system is considered a promising approach to regulating the immune response, as it allows influencing the fundamental mechanisms of cellular signaling without directly interfering with specific receptor pathways. One of the key targets of such interventions is the glutathione system, which maintains intracellular redox potential and regulates detoxification, proliferation, and apoptosis processes. It has been shown that the level of reduced glutathione (GSH) in immune system cells determines their ability to activate, proliferate, and synthesize cytokines, and also influences the differentiation of T-cell subpopulations.

An imbalance in the GSH/GSSG system can alter the functional activity of various components of the immune response. A decrease in GSH levels is associated with a reduction in the proliferative capacity of T lymphocytes and impaired interleukin-2 production, whereas restoration of the glutathione pool contributes to the normalization of cellular immunity and increases resistance to oxidative damage. These effects are explained by the fact that many signaling proteins of the immune system contain redox-sensitive cysteine residues, the oxidation of which alters their activity and, accordingly, the functional state of the cell.

An important aspect of redox regulation of immunity is also the control of transcription factors involved in the formation of the inflammatory response. The activity of NF-κB, AP-1, and STAT factors depends on the state of thiol groups in their structure, which makes them sensitive to changes in the redox balance of the cell. Pharmacological agents capable of modulating thiol-disulfide metabolism can thus influence the expression of cytokines, chemokines, and adhesion molecules that determine the nature of the immune response.

The role of redox regulation in the functioning of innate immune cells deserves special attention. Macrophages and neutrophils actively produce reactive oxygen species during the «respiratory burst,» which is an important mechanism of antimicrobial and antitumor defense. However, excessive ROS formation can lead to tissue damage and suppression of the adaptive immune response. In this context, modulation of the thiol-disulfide balance may contribute to the normalization of the functional state of phagocytes and the maintenance

модуляція тиол-дисульфідного балансу може сприяти нормалізації функціонального стану фагоцитів і підтриманню їх ефекторної активності без розвитку оксидативного ушкодження.

З позицій сучасної імуноонкології важливим є те, що редокс-стан клітини впливає не лише на імунні клітини, але й на самі пухлинні клітини. Багато злоякісних пухлин характеризуються підвищеним рівнем оксидативного стресу та адаптаційною активацією антиоксидантних систем, що дозволяє їм виживати в умовах метаболічного стресу. У таких умовах фармакологічне втручання у тиол-дисульфідний баланс може мати подвійний ефект: з одного боку – посилювати стійкість імунних клітин до оксидативного ушкодження, а з іншого – порушувати адаптаційні механізми пухлинних клітин.

Системи редокс-регуляції тісно пов'язані з клітинним метаболізмом. Зокрема, пентозофосфатний шлях забезпечує утворення NADPH, необхідного для підтримання відновленого стану глутатіону і функціонування антиоксидантних ферментів. Зміни метаболічних потоків у пухлинних клітинах та імунних клітинах можуть змінювати доступність NADPH і таким чином впливати на редокс-стан клітини. Це підкреслює тісний зв'язок між метаболічним переопрограмуванням і редокс-регуляцією імунної відповіді.

З фармакологічної точки зору модулятори тиол-дисульфідної системи можна умовно поділити на кілька функціональних груп. До них належать донори тиольних груп, попередники глутатіону, інгібітори синтезу глутатіону, а також сполуки, що впливають на активність редокс-ферментів. Кожна з цих груп має власні механізми дії та специфічні біологічні ефекти. Наприклад, донори тиольних груп можуть безпосередньо відновлювати окиснені білки, тоді як попередники глутатіону забезпечують субстрат для синтезу GSH і таким чином відновлюють антиоксидантний потенціал клітини [38].

Особливе місце серед таких сполук займають препарати, що модулюють глутатіонову систему. Їх застосування дозволяє впливати на широкий спектр клітинних процесів, включаючи апоптоз, клітинний цикл та імунну активацію. У клінічній практиці деякі з цих агентів вже використовуються як цитопротектори або детоксикаційні засоби, однак їх потенціал у регуляції імунної відповіді продовжує активно досліджуватися [39].

Важливим напрямом сучасних досліджень є репозиціонування відомих фармакологічних агентів із тиольними властивостями для застосування в онкології. Наприклад, деякі сполуки, що традиційно використовувалися у токсикології або ревматології, демонструють здатність впливати на редокс-баланс пухлинних клітин та підвищувати їх чутливість до хіміотерапії. Подібні ефекти можуть бути пов'язані з індукцією оксидативного стресу в пухлинних клітинах або з порушенням функціонування їх антиоксидантних систем.

Однак фармакологічна модуляція редокс-стану має низку потенційних обмежень. По-перше, ефекти таких втручань є контекст-залежними і можуть значно варіювати залежно від типу пухлини, метаболічного стану клітин та особливостей мікрооточення. По-друге, надмірне зниження рівня ROS може пригнічувати фізіологічні сигнальні шляхи, необхідні для активації імунної відповіді. По-третє, деякі антиоксидантні агенти можуть потенційно захищати не лише нормальні клітини, але й пухлинні клітини від ушкодження, що знижує ефективність протипухлинної терапії.

of their effector activity without the development of oxidative damage.

From the perspective of modern immuno-oncology, it is important that the redox state of a cell affects not only immune cells, but also tumor cells themselves. Many malignant neoplasms are characterized by elevated levels of oxidative stress and adaptive activation of antioxidant systems, which allows them to survive under conditions of metabolic stress. Under such conditions, pharmacological intervention in the thiol-disulfide balance can have a dual effect: on the one hand, it can enhance the resistance of immune cells to oxidative damage, and on the other hand, it can disrupt the adaptive mechanisms of tumor cells.

Redox regulation systems are closely linked to cellular metabolism. In particular, the pentose phosphate pathway provides NADPH, which is necessary for maintaining the reduced state of glutathione and the functioning of antioxidant enzymes. Changes in metabolic flows in tumor cells and immune cells can alter the availability of NADPH and thus affect the redox state of the cell. This highlights the close link between metabolic reprogramming and redox regulation of the immune response.

From a pharmacological point of view, modulators of the thiol-disulfide system can be divided into several functional groups. These include donors of thiol groups, precursors of glutathione, inhibitors of glutathione synthesis, and compounds that affect the activity of redox enzymes. Each of these groups has its own mechanisms of action and specific biological effects. For example, thiol group donors can directly reduce oxidized proteins, while glutathione precursors provide a substrate for GSH synthesis and thus restore the antioxidant potential of the cell [38].

Medications that modulate the glutathione system occupy a special place among such compounds. Their use allows influencing a wide range of cellular processes, including apoptosis, cell cycle, and immune activation. In clinical practice, some of these agents are already used as cytoprotectors or detoxification agents, but their potential in regulating the immune response continues to be actively researched [39].

An important area of current research is the repositioning of known pharmacological agents with thiol properties for use in oncology. For example, some compounds traditionally used in toxicology or rheumatology have been shown to affect the redox balance of tumor cells and increase their sensitivity to chemotherapy. Such effects may be associated with the induction of oxidative stress in tumor cells or with the disruption of their antioxidant systems.

However, pharmacological modulation of the redox state has a number of potential limitations. First, the effects of such interventions are context-dependent and can vary significantly depending on the type of tumor, the metabolic state of the cells, and the characteristics of the microenvironment. Second, excessive reduction in ROS levels may inhibit physiological signaling pathways necessary for immune response activation. Thirdly, some antioxidant agents can potentially protect not only normal cells but also tumor cells from damage, which reduces the effectiveness of antitumor therapy.

Taking these factors into account, the use of selective redox modulators capable of affecting specific components of the thiol-disulfide system is considered a promising direction. This approach allows for more precise

З урахуванням цих факторів перспективним напрямом вважається застосування селективних редокс-модуляторів, здатних впливати на конкретні компоненти тіол-дисульфідної системи. Такий підхід дозволяє більш точно регулювати клітинні сигнальні шляхи і мінімізувати ризик небажаних ефектів. Крім того, поєднання редокс-модуляторів із сучасними імунотерапевтичними препаратами може потенційно підвищувати ефективність лікування за рахунок відновлення функціональної активності імунних клітин у пухлинному мікрооточенні.

Таким чином, модулятори тіол-дисульфідної системи формують новий перспективний напрямок фармакологічної регуляції імунітету. Їх дія базується на впливі на фундаментальні механізми редокс-сигналіngu, які визначають функціональний стан імунних клітин та їх взаємодію з пухлинним мікрооточенням. Подальше вивчення цих сполук може сприяти створенню нових терапевтичних стратегій у галузі імуноонкології, зокрема у контексті комбінованого лікування злоякісних новоутворень, включаючи рак грудної залози.

4. Основні класи модулаторів тіол-дисульфідної системи, їх фармакологічні властивості та систематизація

Модулятори тіол-дисульфідної системи доцільно класифікувати за провідним механізмом взаємодії з редокс-чутливими тіолами та за рівнем «точки прикладання» – від низькомолекулярного тіол-дисульфідного обміну до впливу на ферментні системи, що керують пулом відновлених і окиснених тіолів та редокс-залежними транскрипційними програмами [40]. Такий підхід є методологічно виправданим, оскільки одна й та сама клінічна кінцева точка (зміна чутливості до терапії або модифікація імунної відповіді) може досягатися протилежними за «напрямом» редокс-впливами – від поповнення відновлювальної ємності до селективного виснаження антиоксидантних буферів у пухлинній тканині [41]. Нижче наведено основні класи модулаторів, релевантні фармакологічній систематизації та інтерпретації їх потенціалу в імуноонкологічних сценаріях.

4.1. Донори тіолів і сполуки для тіол-дисульфідного обміну (низькомолекулярні тіолові агенти)

До цього класу належать молекули з реакційноздатними –SH-групами, здатні прямо взаємодіяти з електрофілами та вступати у тіол-дисульфідний обмін, змінюючи стан білкових тіолів і низькомолекулярних дисульфідів. Фармакологічна особливість полягає у відносно швидкому «хімічному» ефекті (порівняно з геномним), але водночас – у ризику широкої, не завжди селективної взаємодії з тіол-вразливими білками в різних тканинах, що може визначати варіабельність клінічних відповідей.

Показовим прикладом клінічно орієнтованого тіолового цитопротектора є месна, яка реалізує захисний ефект через пряме зв'язування/нейтралізацію реакційноздатних метаболітів оксазафосфоринів та зменшення локального ушкодження уротелію, що відображає модель «периферійного» тіолового перехоплення токсичних електрофілів. У доклінічних моделях ушкодження дихальних шляхів месна демонструвала зниження токсичності алкілювальних агентів,

regulation of cellular signaling pathways and minimizes the risk of unwanted effects. In addition, combining redox modulators with modern immunotherapeutic drugs can potentially increase treatment efficacy by restoring the functional activity of immune cells in the TME.

Thus, modulators of the thiol-disulfide system form a new promising direction in the pharmacological regulation of immunity. Their action is based on influencing the fundamental mechanisms of redox signaling, which determine the functional state of immune cells and their interaction with the TME. Further study of these compounds may contribute to the development of new therapeutic strategies in immuno-oncology, particularly in the context of combination therapy for malignant neoplasms, including BC.

4. The main classes of modulators of the thiol-disulfide system, their pharmacological properties, and systematization

Modulators of the thiol-disulfide system should be classified according to the leading mechanism of interaction with redox-sensitive thiols and the level of the «point of application» – from low-molecular-weight thiol-disulfide exchange to the influence on enzyme systems that control the pool of reduced and oxidized thiols and redox-dependent transcriptional programs [40]. This approach is methodologically justified, since the same clinical endpoint (change in sensitivity to therapy or modification of the immune response) can be achieved by redox effects that are opposite in «direction» – from replenishment of the reducing capacity to selective depletion of antioxidant buffers in tumor tissue [41]. Below is a list of the main classes of modulators relevant to pharmacological systematization and interpretation of their potential in immuno-oncology scenarios.

4.1. Donors of thiols and compounds for thiol-disulfide exchange (low molecular weight thiol agents)

This class includes molecules with reactive –SH groups that can interact directly with electrophiles and undergo thiol-disulfide exchange, changing the state of protein thiols and low-molecular-weight disulfides. The pharmacological feature lies in the relatively rapid «chemical» effect (compared to the genomic effect), but at the same time, in the risk of broad, not always selective interaction with thiol-sensitive proteins in various tissues, which may determine the variability of clinical responses.

A prime example of a clinically oriented thiol cytoprotector is mesna, which exerts its protective effect through direct binding/neutralization of reactive oxazaphosphorine metabolites and reduction of local urothelial damage, reflecting the model «peripheral» thiol interception of toxic electrophiles. In preclinical models of airway damage, mesna demonstrated a reduction in the toxicity of alkylating agents, consistent with the universality of thiol-dependent neutralization of electrophilic stress. In the context of oncology, it is fundamentally important

що узгоджується з універсальністю тиол-залежного нейтралізування електрофільного стресу. Для онкологічного контексту принципово важливо, що такі агенти можуть зменшувати токсичність супровідної терапії, але потенційно здатні модифікувати редокс-залежні компоненти протипухлинної цитотоксичності; отже, їх застосування потребує розмежування «локальної детоксикації» та системної редокс-модуляції. Окрему підгрупу становлять цистин-зв'язувальні тиолові препарати (тіопронін, D-пеніциламін), які в класичному застосуванні підвищують розчинність цистину через утворення змішаних дисульфідів. Їх механізм є концептуально важливим для тиол-дисульфідної системи, оскільки демонструє кероване «перемикання» між тиольними й дисульфідними формами з передбачуваною біохімічною кінетикою, хоча безпосередня онкоімунологічна релевантність потребує окремого обґрунтування [42, 43].

4.2. «Про-тіоли» та попередники пулу відновлених тиолів (підтримка субстратної бази для GSH-залежних реакцій)

Цей клас охоплює сполуки, що збільшують доступність тиолвмісних субстратів для синтезу та відновлення низькомолекулярних тиолів, і тим самим підвищують буферну ємність клітини щодо пероксидів та електрофільного стресу. Критичною фармакологічною умовою ефективності є те, що «підсилення» пулу відновлених тиолів може мати протилежні наслідки в різних клітинних популяціях: збереження життєздатності ефektorних імунних клітин у стресових умовах і водночас – підтримка метаболічної пластичності пухлинної тканини.

Патобіологічне підґрунтя такого застереження підсилюється сучасними даними про те, що позаклітинний GSH може слугувати «резервуаром» амінокислот для пухлин через катаболізм циркулюючого трипептиду, а інгібування цього процесу здатне сповільнювати пухлинний ріст у експериментальних системах. Отже, навіть для агентів із репутацією «антиоксидантних» важливо оцінювати не тільки здатність зменшувати маркери оксидативного стресу, а й наслідки для трофіки пухлини та метаболічної конкуренції у мікрооточенні [41, 44].

4.3. Дисульфідні та аналоги окиснених тиолів як керовані «редокс-переносники»

До класу відносять молекули, здатні включатися в оборотні дисульфідні перетворення та перерозподіляти відновні еквіваленти між компонентами тиол-дисульфідної системи. Фармакологічна специфіка цих сполук полягає у тому, що вони можуть виступати не стільки «донором» відновлення, скільки регулятором напрямку та швидкості тиол-дисульфідного обміну, опосередковано впливаючи на редокс-чутливі сигнальні вузли.

Експериментально показано, що дисульфідні похідні тіаміну відновлюються як GSH-залежною, так і Trx-залежною ланкою, причому TrxR може відновлювати такі дисульфідні прямо або за участю Trx, що підкреслює принципову можливість «перемикання» між глутатіоновим і тіоредоксінним контуром. Для фармакологічної систематизації це означає, що дисульфідні агенти потенційно здатні модифікувати не один шлях, а розподіл навантаження між

that such agents can reduce the toxicity of concomitant therapy, but are potentially capable of modifying redox-dependent components of antitumor cytotoxicity; therefore, their use requires a distinction between «local detoxification» and systemic redox modulation. A separate subgroup consists of cystine-binding thiol drugs (thiopronin, D-penicillamine), which in classical application increase the solubility of cystine through the formation of mixed disulfides. Their mechanism is conceptually important for the thiol-disulfide system, as it demonstrates controlled «switching» between thiol and disulfide forms with predictable biochemical kinetics, although the immediate oncoimmunological relevance requires separate justification [42, 43].

4.2. Prothiols and precursors of the reduced thiol pool (supporting the substrate pool for GSH-dependent reactions)

This class includes compounds that increase the availability of thiol-containing substrates for the synthesis and regeneration of low-molecular-weight thiols, thereby increasing the cell's buffer capacity against peroxides and electrophilic stress. A critical pharmacological condition for efficacy is that «enhancing» the pool of restored thiols may have opposite effects in different cell populations: preserving the viability of effector immune cells under stressful conditions and, at the same time, maintaining the metabolic flexibility of tumor tissue.

The pathobiological basis for this caution is reinforced by recent data showing that extracellular GSH can serve as a «reservoir» of amino acids for tumors through the catabolism of circulating tripeptides, and that inhibition of this process can slow tumor growth in experimental systems. Therefore, even for agents with a reputation as «antioxidants,» it is important to evaluate not only their ability to reduce markers of oxidative stress, but also their effects on tumor trophism and metabolic competition in the microenvironment [41, 44].

4.3. Disulfides and analogues of oxidized thiols as controlled «redox carriers»

This class includes molecules capable of participating in reversible disulfide transformations and redistributing reducing equivalents between components of the thiol-disulfide system. The pharmacological specificity of these compounds lies in the fact that they can act not so much as a «donor» of restoration, but rather as a regulator of the direction and speed of thiol-disulfide exchange, indirectly affecting redox-sensitive signaling nodes.

It has been experimentally shown that disulfide derivatives of thiamine are reduced by both GSH- and Trx-dependent links, with TrxR being able to reduce such disulfides directly or with the participation of Trx, emphasizing the fundamental possibility of «switching» between the glutathione and thioredoxin circuits. For pharmacological systematization, this means that disulfide agents are potentially capable of modifying not just one pathway, but the distribution of load between redox systems, and this is precisely what may determine their effect in cells with different initial redox profiles.

редокс-системами, і саме це може визначати їх ефект у клітинах із різним вихідним редокс-профілем.

У межах даного підходу глутаксим логічно розглядати як представника дисульфід-орієнтованих модуляторів (аналог окисненого глутатіону), для яких ключовою властивістю є вплив на тиол-дисульфідний баланс і редокс-чутливі сигнальні програми без прямої «грубої» антиоксидантної нейтралізації. Для клінічно коректної інтерпретації тут важливо відокремлювати «нормалізацію» редокс-сигналіngu від неспецифічної редукції, оскільки саме перше є сумісним із потребами імунної активації в умовах терапевтично індукованого стресу [40].

4.4. Електрофільні модифікатори білкових тиолів (cysteine-targeting electrophiles)

Цей клас включає сполуки, що ковалентно модифікують реакційноздатні цистеїни білків-«сенсорів» та регуляторів, змінюючи транскрипційні й метаболічні програми клітини. Найбільш концептуально значущою мішенню є KEAP1, у якому різні посттрансляційні модифікації цистеїнів змінюють взаємодію з NRF2 і тим самим – експресію генів антиоксидантної відповіді. Диметилфумарат є прикладом електрофільного агента, який реалізує ефекти через модифікацію реакційноздатних цистеїнів і не обмежується лише NRF2-залежною віссю, впливаючи на низку шляхів клітинного сигналіngu та метаболізму в імунних клітинах. Для фармакології тиол-дисульфідних модуляторів це важливо, оскільки електрофіли мають потенціал «перепрошивки» імунних фенотипів, але їх плейотропність підвищує ризик непередбачуваних ефектів у пухлинному та імунному компартментах, що потребує біомаркерного супроводу й дозозалежного аналізу [45].

4.5. Інгібітори та модифікатори ферментних ланок тиол-дисульфідної системи (TrxR- і GSH-залежні вузли)

Фермент-орієнтовані модулятори є найбільш «таргетними» з погляду прогнозованості молекулярної мішені, однак у системі редокс-регуляції навіть таргетування одного ферменту може призводити до каскадних ефектів через перерозподіл відновних еквівалентів. Ауранофін як інгібітор TrxR демонструє протипухлинний потенціал і здатність підвищувати чутливість пухлинних клітин до терапії у доклінічних моделях, що узгоджується з концепцією «редокс-вразливості» пухлин із високим базальним стресом. Водночас показано, що імунологічні наслідки інгібування TrxR можуть бути неоднозначними: в окремих моделях спостерігалися зміни в напрямі, сумісному з посиленням імуносупресивних програм (зокрема, збільшення Treg та IL-10), що підкреслює контекст-залежність ефекту та необхідність імуномоніторингу при репозиціонуванні TrxR-інгібіторів. Таким чином, для цього класу препаратів ключовою фармакологічною ознакою є не лише «протипухлинна цитотоксичність», а й здатність змінювати баланс ефекторних і супресорних ланок імунітету, що має оцінюватися в комбінованих режимах лікування. До фермент-орієнтованих стратегій належить також виснаження GSH через інгібування GCLC, що досягається BSO та може підвищувати чутливість пухлинних клітин до цитостатиків у експериментальних системах. У моделі агресивної лімфоми інгібування GCLC за допомогою

Within this approach, glutaxime can logically be considered as a representative of disulfide-oriented modulators (an analogue of oxidized glutathione), for which the key property is the effect on the thiol-disulfide balance and redox-sensitive signaling programs without direct «coarse» antioxidant neutralization. For clinically correct interpretation, it is important to distinguish between «normalization» of redox signaling and nonspecific reduction, since the former is compatible with the needs of immune activation under conditions of therapeutically induced stress [40].

4.4. Electrophilic modifiers of protein thiols (cysteine-targeting electrophiles)

This class includes compounds that covalently modify reactive cysteines of sensor proteins and regulators, altering the transcriptional and metabolic programs of the cell. The most conceptually significant target is KEAP1, in which various post-translational modifications of cysteines alter the interaction with NRF2 and thus the expression of antioxidant response genes. Dimethyl fumarate is an example of an electrophilic agent that exerts its effects through the modification of reactive cysteines and is not limited to the NRF2-dependent axis, affecting a number of cellular signaling and metabolic pathways in immune cells. This is important for the pharmacology of thiol-disulfide modulators because electrophiles have the potential to «rewrite» immune phenotypes, but their pleiotropy increases the risk of unpredictable effects in tumor and immune compartments, requiring biomarker monitoring and dose-dependent analysis [45].

4.5. Inhibitors and modifiers of enzyme links in the thiol-disulfide system (TrxR- and GSH-dependent nodes)

Enzyme-targeted modulators are the most «targeted» in terms of molecular target predictability, but in the redox regulation system, even targeting a single enzyme can lead to cascading effects due to the redistribution of reducing equivalents. As a TrxR inhibitor, auranofin demonstrates antitumor potential and the ability to increase the sensitivity of tumor cells to therapy in preclinical models, which is consistent with the concept of «redox vulnerability» of tumors with high basal stress. At the same time, it has been shown that the immunological consequences of TrxR inhibition can be ambiguous: in some models, changes were observed in a direction consistent with the enhancement of immunosuppressive programs (in particular, an increase in Treg and IL-10), which emphasizes the context-dependence of the effect and the need for immunomonitoring when repositioning TrxR inhibitors. Thus, for this class of medications, the key pharmacological feature is not only «antitumor cytotoxicity» but also the ability to alter the balance of effector and suppressor immune cells, which should be evaluated in combination treatment regimens. Enzyme-targeted strategies also include GSH depletion through GCLC inhibition, which is achieved by BSO and may increase the sensitivity of tumor cells to cytostatics in experimental systems. In an aggressive lymphoma model, GCLC inhibition with BSO enhanced the cytotoxic effect of combination regimens, consistent with the role

BSO посилювало цитотоксичний ефект комбінаційних режимів, що узгоджується з роллю GSH у детоксикації та редокс-адаптації. Для імуноонкологічного контексту важливо, що «зниження антиоксидантного щита» може бути корисним у пухлинних клітинах, але потенційно небезпечним для ефекторних імунних клітин, тому практична цінність підходу визначатиметься селективністю накопичення, режимом введення та можливістю стратифікації за редокс-залежними маркерами [46, 47].

4.6. Цитопротектори з тиол-залежним механізмом у променевої і хіміотерапії (тканинно-спрямований захист)

Аміфостин розглядається як тиол-орієнтований радіо- та цитопротектор, який у доклінічних моделях знижує ушкодження нормальних тканин при опроміненні, що ілюструє модель «захисту мішені терапії» без обов'язкового втручання в пухлинний компартмент. Фармакологічно релевантною є необхідність розмежування протективної дії щодо нормальних тканин і потенційного ризику зменшення терапевтично індукованих ушкоджень у пухлині, що має оцінюватися з урахуванням режиму опромінення, часу введення та характеристик пухлинної васкуляризації [48].

4.7. Редокс-модулятори з потенціалом імуноактивації через індукцію імуногенної загибелі клітин

Окрему позицію серед модуляторів тиол-дисульфідної системи займає дисульфідрам, який у сучасних підходах розглядається як кандидат для репозиціонування в онкології, зокрема з огляду на можливі імуноопосередковані ефекти та технології доставлення. У моделі комбінування дисульфідрам/міді з опроміненням продемонстровано посилення маркерів імуногенної загибелі клітин і зміни в пухлинній інфільтрації імунними клітинами, що підтримує гіпотезу про здатність окремих тиол-орієнтованих втручань підвищувати імуногенність пухлинного ушкодження. Для доказового трактування таких результатів необхідно враховувати альтернативні пояснення, зокрема внесок метал-залежної протеотоксичності, стресу ендоплазматичного ретикулума та впливу на протеасомні системи, що можуть бути первинними тригерами імуногенних сигналів, тоді як редокс-зсув є похідним компонентом [49].

4.8. Органоселенові редокс-міметики та «псевдоферментні» модулятори

Органоселенові сполуки (включно з ебселеном) розглядаються як клас молекул із широким спектром біологічних активностей, серед яких важливе місце посідають редокс-реакції та модифікація ферментних систем, що працюють із пероксидами та тиолами. Фармакологічна привабливість цього класу полягає у можливості «міметувати» активність редокс-ферментів або змінювати пероксидне навантаження без прямого втручання в один-єдиний білок-мішень, проте це одночасно підвищує ризик плейотропії та потребує чіткої прив'язки до біомаркерів ефекту [28].

Узагальнюючи, фармакологічні властивості модуляторів тиол-дисульфідної системи визначаються не лише їх «антиоксидантним» або «прооксидантним» профілем, а насамперед – тим, на якому рівні вони змінюють тиол-дисульфідний обмін (хімічне перехоплення електрофілів; субстратна підтримка;

of GSH in detoxification and redox adaptation. In the context of immuno-oncology, it is important to note that «reducing the antioxidant shield» may be beneficial in tumor cells but potentially dangerous for effector immune cells, so the practical value of the approach will be determined by the selectivity of accumulation, the mode of administration, and the possibility of stratification based on redox-dependent markers [46, 47].

4.6. Cytoprotectors with a thiol-dependent mechanism in radiation and chemotherapy (tissue-directed protection)

Amifostine is considered a thiol-oriented radio- and cytoprotector, which in preclinical models reduces damage to normal tissues during irradiation, illustrating the model of «targeted therapy protection» without mandatory intervention in the tumor compartment. Pharmacologically relevant is the need to distinguish between the protective effect on normal tissues and the potential risk of reducing therapeutically induced damage to the tumor, which should be assessed taking into account the irradiation regimen, the time of administration, and the characteristics of tumor vascularization [48].

4.7. Redox modulators with the potential for immune activation through the induction of immunogenic cell death

Disulfiram occupies a separate position among modulators of the thiol-disulfide system. In modern approaches, it is considered a candidate for repositioning in oncology, including in view of possible immune-mediated effects and delivery technologies. The model combining disulfiram/copper with irradiation demonstrated an increase in markers of immunogenic cell death and changes in tumor infiltration by immune cells, supporting the hypothesis that certain thiol-targeted interventions can increase the immunogenicity of tumor damage. For an evidence-based interpretation of these results, alternative explanations should be considered, including the contribution of metal-dependent proteotoxicity, endoplasmic reticulum stress, and effects on proteasome systems, which may be primary triggers of immunogenic signals, while redox shift is a derivative component [49].

4.8. Organoselenium redox mimetics and «pseudoenzyme» modulators

Organoselenium compounds (including ebselenium) are considered a class of molecules with a wide range of biological activities, among which redox reactions and modification of enzyme systems working with peroxides and thiols play an important role. The pharmacological appeal of this class lies in its ability to mimic the activity of redox enzymes or alter peroxide load without directly interfering with a single target protein, but this simultaneously increases the risk of pleiotropy and requires clear linkage to effect biomarkers [28].

In summary, the pharmacological properties of modulators of the thiol-disulfide system are determined not only by their «antioxidant» or «prooxidant» profile, but primarily by the level at which they alter thiol-disulfide metabolism (chemical interception of electrophiles; substrate support; disulfide transfer; covalent modification of protein cysteines; inhibition of TrxR or GSH synthesis)

дисульфідний перенос; ковалентна модифікація білкових цистеїнів; інгібування TrxR або GSH-синтезу) та наскільки цей вплив є компартмент- і контекст-залежним (рис. 1). Для імуноонкологічного застосування ключовими залишаються три критерії: (1) селективність щодо пухлинного компартмента або збереження ефекторних ланок імунітету, (2) сумісність із механізмами терапевтично індукованого ушкодження (променевого/цитостатичного), (3) наявність відтворюваних біомаркерів редокс-відповіді та імунного зсуву, що дозволяє мінімізувати ризик систематичних похибок і хибної екстраполяції доклінічних ефектів.

and how much this effect is compartment- and context-dependent. (Fig. 1.). Three criteria remain key for immunological application: (1) selectivity for the tumor compartment or preservation of effector immune cells, (2) compatibility with mechanisms of therapeutically induced damage (radiation/cytostatic), (3) the presence of reproducible biomarkers of redox response and immune shift, which minimizes the risk of systematic errors and false extrapolation of preclinical effects.

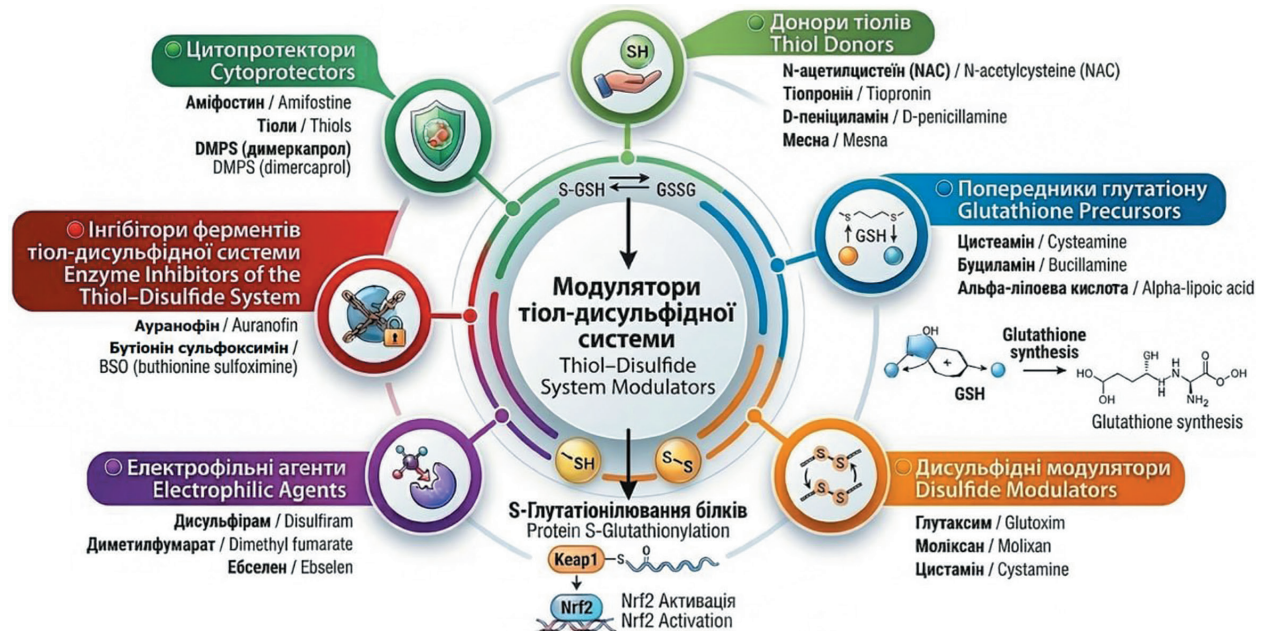


Рис. 1. Фармакологічна класифікація та ключові механізми редокс-регуляції імунної відповіді модуляторами тіол-дисульфідної системи
Fig. 1. Pharmacological classification and key mechanisms of redox regulation of the immune response by thiol-disulfide system modulators

З огляду на це, систематизація модуляторів тіол-дисульфідної системи (табл. 1) доцільна за двома взаємодоповнювальними критеріями: (1) рівень «точки прикладання» (низькомолекулярний тіол-дисульфідний обмін, модифікація пулу GSH/GSSG, ферментний контроль, вторинні сигнальні каскади); (2) «напрямок» редокс-впливу (поповнення відновлювальної ємності або цілеспрямоване її виснаження в патологічному осередку). Такий підхід мінімізує логічні помилки причинності: одна й та сама клінічна кінцева точка (наприклад, підвищення чутливості пухлини до терапії чи зниження запального пошкодження) може досягатися протилежними редокс-стратегіями, але за різних умов і з різним профілем ризиків.

Therefore, the systematization of modulators of the thiol-disulfide system (Table 1) is appropriate according to two complementary criteria: (1) the level of the «point of application» (low-molecular thiol-disulfide exchange, modification of the GSH/GSSG pool, enzyme control, secondary signaling cascades); (2) the «direction» of redox influence (replenishment of reducing capacity or its targeted depletion in the pathological focus). This approach minimizes logical errors of causality: the same clinical endpoint (e.g., increased tumor sensitivity to therapy or reduced inflammatory damage) can be achieved by opposite redox strategies, but under different conditions and with different risk profiles.

5. Глутаксим як ключовий представник модуляторів тіол-дисульфідної системи

У фізіологічних умовах значна частина клітинних тіолів представлена глутатіоном – трипептидом, що містить цистеїн і виконує роль центрального регулятора антиоксидантного захисту. Глутатіон бере участь у нейтралізації реактивних форм кисню, регуляції функції імунних клітин та детоксикації ксенобіотиків. Окиснення відновленого глутатіону супроводжується утворенням глутатіон-дисульфіду, співвідношення між якими є одним із ключових показників клітинного

5. Glutaxime as a key representative of modulators of the thiol-disulfide system

Physiologically, a significant proportion of cellular thiols are represented by glutathione, a tripeptide containing cysteine that acts as a central regulator of antioxidant defense. Glutathione participates in the neutralization of reactive oxygen species, regulation of immune cell function, and detoxification of xenobiotics. The oxidation of reduced glutathione is accompanied by the formation of glutathione disulfide, with the ratio between them being one of the key indicators of cellular redox status [50].

Таблиця 1. Систематизація модуляторів тіол-дисульфідної системи: фармакологічні підгрупи, молекулярні мішені та біологічні ефекти
Table 1. Systematization of modulators of the thiol-disulfide system: pharmacological subgroups, molecular targets, and biological effects

Препарат / сполука Medicine / compound	Фармакологічна підгрупа Pharmacological subgroup	Основна молекулярна мішень / сигнальний шлях Primary molecular target / signaling pathway	Основний редокс-механізм дії The main redox mechanism of action	Основні біологічні ефекти Main biological effects	Клінічне або дослідницьке застосування Clinical or research application
Глутоксим Glutoxim	Аналог окисненого глутатіону Analog of oxidized glutathione	Регуляція тіол-дисульфідного балансу клітини Regulation of the thiol-disulfide balance of cells	Активація редокс-чутливих сигнальних шляхів та метаболізму глутатіону Activation of redox-sensitive signaling pathways and glutathione metabolism	Імуномодулювальний ефект, стимуляція гемопоезу, антиоксидантна та цитопротекторна дія Immunomodulatory effect, stimulation of hematopoiesis, antioxidant and cytoprotective action	Дослідження в онкології, інфекційних захворюваннях та імунodefіцитах Research in oncology, infectious diseases, and immunodeficiencies
Моліксан Molixan	Модулятор глутатіонової системи Glutathione system modulator	Ca ²⁺ -залежні сигнальні шляхи макрофагів Ca ²⁺ -dependent signaling pathways of macrophages	Регуляція внутрішньоклітинного пулу тіолів Regulation of intracellular thiol pool	Імуномодулювальний, протизапальний та цитопротекторний ефект Immunomodulatory, anti-inflammatory, and cytoprotective effects	Експериментальна терапія інфекційних і запальних захворювань Experimental therapy for infectious and inflammatory diseases
Глутатіон Glutathione (GSH)	Ендогенний антиоксидант Endogenous antioxidant	Ферменти глутатіонової системи (GST, GPx, GR) Enzymes of the glutathione system (GST, GPx, GR)	Донор тіольних груп; нейтралізація активних форм кисню Donor of thiol groups; neutralization of active forms of oxygen	Антиоксидантний захист, детоксикація, регуляція апоптозу та клітинної проліферації Antioxidant protection, detoxification, regulation of apoptosis and cell proliferation	Гепатологія, токсикологія, онкологія Hepatology, toxicology, oncology
Окиснений глутатіон Oxidized glutathione (GSSG)	Окиснена форма глутатіону Oxidized form of glutathione	Тіол-дисульфідні обмінні реакції Thiol-disulfide exchange reactions	Регуляція внутрішньоклітинного редокс-потенціалу Regulation of intracellular redox potential	Контроль проліферації та апоптозу клітин Control of cell proliferation and apoptosis	Біохімічні дослідження редокс-сигналіну Biochemical studies of redox signaling
N-ацетилцистеїн N-acetylcysteine (NAC)	Попередник глутатіону Precursor of glutathione	Синтез глутатіону Glutathione synthesis	Постачання цистеїну для біосинтезу GSH Supply of cysteine for GSH biosynthesis	Антиоксидантний, протизапальний та муколітичний ефекти Antioxidant, anti-inflammatory, and mucolytic effects	Токсикологія (передозування парацетамолу), пульмонологія Toxicology (paracetamol overdose), pulmonology
Цистеамін Cysteamine	Низькомолекулярний тіоловий антиоксидант Low molecular weight thiol antioxidant	Метаболізм цистину Cystine metabolism	Редукція дисульфідних зв'язків Reduction of disulfide bonds	Зменшення оксидативного стресу Reduction of oxidative stress	Лікування цистинозу Treatment of cystinosis
Цистамін Cystamine	Дисульфідна форма цистеаміну Disulphide form of cysteamine	Тіол-дисульфідні обмінні реакції Thiol-disulphide exchange reactions	Регуляція редокс-гомеостазу Regulation of redox homeostasis	Нейропротекторна та антиоксидантна дія Neuroprotective and antioxidant effects	Експериментальна терапія нейродегенеративних хвороб Experimental therapy for neurodegenerative diseases
Буциламін Bucillamine	Тіоловий антиоксидант (дві SH-групи) Thiol antioxidant (two SH groups)	Клітинні тіолові системи Cellular thiol systems	Донор SH-груп і нейтралізатор ROS SH-group donor and ROS neutralizer	Антиоксидантний та протизапальний ефекти Antioxidant and anti-inflammatory effects	Ревматологія (ревматоїдний артрит) Rheumatology (rheumatoid arthritis)

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

Тіопронін (Тіола) Tiopronin (Thiola)	Тіоловий препарат Thiol medication	Метаболізм дисульфідів Disulfide metabolism	Донор SH-груп SH group donor	Антиоксидантний та детоксикаційний ефект Antioxidant and detoxifying effect	Лікування цистинурії Treatment of cystinuria
Д-пеніциламін D-penicillamine	Тіоловий хелатор Thiol chelator	Хелатування металів Metal chelation (Cu ²⁺)	Зв'язування іонів металів через тіольні групи Binding of metal ions via thiol groups	Детоксикаційний та протизапальний ефект Detoxifying and anti-inflammatory effect	Хвороба Вільсона, ревматоїдний артрит Wilson's disease, rheumatoid arthritis
Месна Mesna	Цитопротекторний тіол Cytoprotective thiol	Токсичні метаболіти іфосфаміду Toxic metabolites of ifosfamide	Реакція з електрофільними метаболітами Reaction with electrophilic metabolites	Захист епітелію сечового міхура Protection of the bladder epithelium	Супровід хіміотерапії Support for chemotherapy
Аміфостин Amifostine	Цитопротекторний тіол Cytoprotective thiol	Перетворення у активний метаболіт WR-1065 Conversion to an active metabolite WR-1065	Поглинання вільних радикалів Absorption of free radicals	Радіо- та хіміопротекторний ефект Radio- and chemoprotective effect	Онкологія Oncology
Ебселен Ebselen	Міметик глутатіонпероксидази Glutathione peroxidase mimetic	Пероксидазні редокс-реакції Peroxidase redox reactions	Імітація активності GPx Simulation of GPx activity	Антиоксидантний та нейропротекторний ефект Antioxidant and neuroprotective effect	Дослідження в неврології та онкології Research in neurology and oncology
Дисульфірам Disulfiram	Інгібітор редокс-ферментів Redox enzyme inhibitor	Альдегіддегідрогеназа Aldehyde dehydrogenase (ALDH)	Індукція оксидативного стресу в пухлинних клітинах Induction of oxidative stress in tumor cells	Цитотоксичний ефект щодо пухлин Cytotoxic effect on tumors	Репозиціонування препарату в онкології Repositioning of the medication in oncology
Бутіонін сульфоксимін Buthionine sulfoximine (BSO)	Інгібітор синтезу глутатіону Glutathione synthesis inhibitor	γ-глутамілцистеїн-синтетаза γ-glutamylcysteine synthetase	Блокада синтезу GSH Blockade of GSH synthesis	Підвищення оксидативного стресу в клітинах Increased oxidative stress in cells	Експериментальна протипухлинна терапія Experimental antitumor therapy
Альфа-ліпоєва кислота Alpha-lipoic acid	Універсальний редокс-модулятор Universal redox modulator	Редокс-циклічні реакції Redox cyclic reactions	Відновлення GSH та антиоксидантів Restoration of GSH and antioxidants	Антиоксидантна та метаболічна дія Antioxidant and metabolic effects	Неврологія, метаболічні захворювання Neurology, metabolic diseases
Димеркапрол dimercaprol (DMPS)	Дитіолові хелатори Dithiol chelators	Важкі метали Heavy metals	Хелатування через SH-групи Chelation via SH groups	Детоксикаційний ефект Detoxification effect	Лікування отруєння важкими металами Treatment of heavy metal poisoning

редокс-стану [50]. Порушення цього співвідношення призводить до накопичення реактивних форм кисню та активації низки патологічних каскадів, включно з запаленням, ендотеліальною дисфункцією та клітинним ушкодженням.

З огляду на ключову роль тіол-дисульфідної системи в підтриманні клітинного гомеостазу, значну увагу приділяють фармакологічним агентам, здатним модулювати цей баланс. До таких засобів належать препарати, що впливають на метаболізм глутатіону або регулюють окисно-відновні реакції цистеїнових груп білків. Одним із представників цієї групи є **глутаксим** – синтетичний препарат, що належить до модуляторів тіол-дисульфідної системи та використовується для корекції порушень редокс-гомеостазу.

Фармакологічна активність глутаксиму пов'язана з його здатністю впливати на метаболізм глутатіону та інші компоненти клітинної антиоксидантної системи. Вважається, що препарат сприяє відновленню

Disruption of this balance leads to the accumulation of reactive oxygen species and the activation of a series of pathological cascades, including inflammation, endothelial dysfunction, and cellular damage.

Given the key role of the thiol-disulfide system in maintaining cellular homeostasis, considerable attention is being paid to pharmacological agents capable of modulating this balance. This group includes drugs that affect glutathione metabolism or regulate the redox reactions of cysteine groups in proteins. One representative of this group is **glutaxime**, a synthetic drug that belongs to the modulators of the thiol-disulfide system and is used to correct redox homeostasis disorders.

The pharmacological activity of glutaxime is associated with its ability to influence the metabolism of glutathione and other components of the cellular antioxidant system. It is believed that the drug promotes the restoration of the functional state of thiol groups of proteins, normalizes the ratio between reduced and oxidized forms

функціонального стану тиольних груп білків, нормалізує співвідношення між відновленими та окисненими формами сірковмісних сполук і тим самим стабілізує редокс-стан клітини. Подібні механізми лежать в основі фармакологічної корекції оксидативного стресу при різних патологічних процесах [51].

Важливість тиол-дисульфідного балансу підтверджується результатами численних клінічних досліджень, у яких показано, що зміни концентрації тиолів та дисульфідів корелюють з активністю запальних процесів. Так, у дослідженнях пацієнтів із септичним артритом продемонстровано, що порушення динамічного тиол-дисульфідного гомеостазу супроводжується активацією системного запалення і може використовуватися як маркер тяжкості патологічного процесу [51]. Подібні результати отримані і в інших клінічних моделях, що підкреслює універсальність цього механізму.

Оксидативний стрес розглядається як один із провідних факторів розвитку багатьох хронічних захворювань, включаючи серцево-судинні, ендокринні та запальні патології. У таких умовах спостерігається зниження рівня відновлених тиолів та накопичення дисульфідних форм, що відображає зміщення редокс-балансу в бік окиснення [50]. Ці зміни можуть призводити до модифікації структури білків, порушення функції ферментних систем і активації патологічних сигнальних шляхів.

Додаткові дані свідчать про те, що дисбаланс тиол-дисульфідної системи має важливе значення у розвитку аутоімунних та ендокринних захворювань. Окрім ендокринної патології, порушення тиол-дисульфідного гомеостазу описано також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. У клінічних дослідженнях продемонстровано, що зміни співвідношення між тиольними та дисульфідними формами можуть відображати ступінь оксидативного ушкодження міокарда і потенційно використовуватися як біомаркер прогресування серцевої недостатності [52]. Це підкреслює системний характер редокс-порушень та їх клінічну значущість.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні ролі тиол-дисульфідної системи, низка аспектів її фармакологічної регуляції потребує подальшого дослідження. Зокрема, недостатньо вивченими залишаються молекулярні механізми взаємодії фармакологічних агентів з білками, що містять реактивні цистеїнові залишки. Також потребує уточнення вплив різних факторів – генетичних, метаболічних та екологічних – на індивідуальні особливості редокс-регуляції.

6. Імунологічні аспекти застосування модуляторів окисно-відновного стану у лікуванні раку грудної залози

Імунологічна ефективність сучасних режимів лікування раку грудної залози значною мірою визначається не лише прямою цитотоксичною дією протипухлинних агентів, а й тим, наскільки терапія змінює функціональний стан імунних клітин у TME, зокрема їхню стійкість до метаболічного та оксидативного навантаження. У пухлинному мікрооточенні грудної залози підвищене утворення ROS формується як наслідок метаболічної перебудови пухлини, гіпоксії, запальної інфільтрації та терапією індукованого ушкодження, а його біологічні ефекти є контекст-залежними – від підтримки імуногенної загибелі клітин до сприяння імунній втечі через формування супресивного імунного

of sulfur-containing compounds, and thereby stabilizes the redox state of the cell. Similar mechanisms form the basis of pharmacological correction of oxidative stress in various pathological processes [51].

The importance of thiol-disulfide balance is confirmed by the results of numerous clinical studies, which show that changes in the concentration of thiols and disulfides correlate with the activity of inflammatory processes. Thus, studies of patients with septic arthritis have shown that disturbances in dynamic thiol-disulfide homeostasis are accompanied by activation of systemic inflammation and can be used as a marker of the severity of the pathological process [51]. Similar results have been obtained in other clinical models, emphasizing the universality of this mechanism.

Oxidative stress is considered one of the leading factors in the development of many chronic diseases, including cardiovascular, endocrine, and inflammatory pathologies. Under such conditions, there is a decrease in the level of reduced thiols and an accumulation of disulfide forms, reflecting a shift in the redox balance toward oxidation [50]. These changes can lead to modifications in protein structure, disruption of enzyme systems, and activation of pathological signaling pathways.

Additional data indicate that an imbalance in the thiol-disulfide system plays an important role in the development of autoimmune and endocrine diseases. In addition to endocrine pathology, thiol-disulfide homeostasis disorders have also been described in patients with cardiovascular diseases. Clinical studies have demonstrated that changes in the ratio between thiol and disulfide forms may reflect the degree of oxidative damage to the myocardium and potentially be used as a biomarker of heart failure progression [50]. This emphasizes the systemic nature of redox disorders and their clinical significance.

Despite significant progress in understanding the role of the thiol-disulfide system, several aspects of its pharmacological regulation require further investigation. In particular, the molecular mechanisms of interaction between pharmacological agents and proteins containing reactive cysteine residues remain insufficiently studied. The influence of various factors – genetic, metabolic, and environmental – on individual characteristics of redox regulation also needs to be clarified.

6. Immunological aspects of the use of redox state modulators in the treatment of breast cancer

The immunological efficacy of modern BC treatment regimens is largely determined not only by the direct cytotoxic action of antitumor agents, but also by the extent to which therapy alters the functional state of immune cells in the TME, particularly their resistance to metabolic and oxidative stress. In the TME of the mammary gland, increased ROS formation is formed as a result of tumor metabolic restructuring, hypoxia, inflammatory infiltration, and therapy-induced damage, and its biological effects are context-dependent – from supporting immunogenic cell death to promoting immune escape through the formation of a suppressive immune landscape. For BC, it has been generalized that excess ROS in the TME is associated with

ландшафту. Для раку грудної залози узагальнено, що надлишок ROS у TME асоціюється з пригніченням цитотоксичної ланки, підтримкою супресорних популяцій та підвищенням терапевтичної резистентності, що робить редокс-втручання потенційно релевантними саме в імунологічному вимірі комплексного лікування [53].

Ключовим завданням редокс-модуляції в онкоімунології слід вважати не «глобальне пригнічення ROS», а відновлення діапазону редокс-сигналіну, сумісного з ефекторною функцією антигенпрезентувальних клітин і CD8⁺ T-лімфоцитів та одночасним обмеженням патологічного оксидативного дистресу, що підтримує імносупресію. У цьому контексті особливої ваги набувають механізми, які змінюють доступність низькомолекулярних тиолів, співвідношення GSH/GSSG і оборотні тиол-залежні модифікації білків як швидкі «перемикачі» імунної активації/гальмування. S-глутатіонілювання розглядається як універсальний спосіб інтеграції окисно-відновного стану з фосфорилюванням, транскрипційними програмами та метаболічною адаптацією клітин; у патологічних умовах зміщення цього циклу може сприяти дисфункції імунних клітин або, навпаки, бути адаптаційним механізмом їх захисту від необоротного окиснення [26]. Практичний висновок полягає в тому, що імуномодулювальний потенціал редокс-агентів має оцінюватися з урахуванням мішені (який саме редокс-вузол змінюється), компартменту (пухлинні клітини чи імунні ефектори) та часової прив'язки до хіміо- або променевої експозиції.

Одним із найбільш уразливих для інтервенцій вузлів є цистин–цистеїнова вісь і транспорт через систему xc⁻ (xCT), що визначає субстратну базу синтезу GSH та редокс-ємність клітини. У TME цей вузол є функціонально подвійним: підвищення імпорту цистину і посилення синтезу GSH у пухлинних клітинах здатні підвищувати їхню стійкість до стресу і терапії, тоді як у ефекторних імунних клітинах підтримка тиолового пулу може бути умовою збереження проліферації та функціональної компетентності під час тривалого антигенного стимулу та метаболічної депривації. Оглядові дані підкреслюють, що система xc⁻ інтегрує редокс-захист, фероптозну чутливість і запальну сигналізацію; отже, будь-які підходи до її фармакологічної модуляції потребують розмежування ефектів у пухлинному й імунному компартментах та обов'язкового імуномоніторингу [54].

Окремий рівень редокс-опосередкованого імунного контролю становлять сигнальні програми NRF2, які керують антиоксидантною відповіддю та детоксикаційними шляхами й водночас впливають на імунну взаємодію пухлини з організмом. У пухлинних клітинах гіперактивація NRF2 може формувати фенотип підвищеної стійкості до оксидативного навантаження і терапії та асоціюватися з імунною «непроникністю» або зменшенням ефективної інфільтрації, що створює підґрунтя для комбінованих стратегій, де редокс-таргетування використовується як умова підвищення чутливості до імунотерапії [55]. Водночас для імунних клітин NRF2-залежні програми можуть бути як протективними (збереження життєздатності й функції в стресових умовах), так і потенційно гальмівними щодо ROS-залежних ланок активації, тому клінічна інтерпретація потребує контекстної оцінки – тип терапії, інтенсивність оксидативного навантаження, домінування

suppression of the cytotoxic link, support of suppressor populations, and increased therapeutic resistance, making redox interventions potentially relevant in the immunological dimension of complex treatment [53].

The key task of redox modulation in oncoimmunology should be considered not «global suppression of ROS», but rather the restoration of the redox signaling range compatible with the effector function of antigen-presenting cells and CD8⁺ T lymphocytes, while simultaneously limiting pathological oxidative stress, which maintains immunosuppression. In this context, mechanisms that alter the availability of low-molecular-weight thiols, the GSH/GSSG ratio, and reversible thiol-dependent protein modifications as rapid «switches» of immune activation/inhibition are of particular importance. S-glutathionylation is considered a universal way to integrate redox status with phosphorylation, transcriptional programs, and metabolic adaptation of cells; under pathological conditions, a shift in this cycle may contribute to immune cell dysfunction or, conversely, be an adaptive mechanism for their protection against irreversible oxidation [26]. The practical conclusion is that the immunomodulatory potential of redox agents should be evaluated taking into account the target (which redox node is changing), the compartment (tumor cells or immune effectors), and the time frame for chemo- or radiation exposure.

One of the most vulnerable nodes for intervention is the cystine–cysteine axis and transport via the xc⁻ (xCT) system, which determines the substrate basis for GSH synthesis and the redox capacity of the cell. In TME, this node is double-edged: increased cystine import and enhanced GSH synthesis in tumor cells can increase their resistance to stress and therapy, while in effector immune cells, maintaining the thiol pool may be a prerequisite for maintaining proliferation and functional competence during prolonged antigenic stimulation and metabolic deprivation. Review data emphasize that the xc⁻ system integrates redox protection, ferroptosis sensitivity, and inflammatory signaling; therefore, any approaches to its pharmacological modulation require differentiation of effects in tumor and immune compartments and mandatory immune monitoring [54].

A separate level of redox-mediated immune control is represented by NRF2 signaling programs, which regulate the antioxidant response and detoxification pathways and simultaneously influence the immune interaction of the tumor with the organism. In tumor cells, NRF2 hyperactivation can form a phenotype of increased resistance to oxidative stress and therapy. This may be associated with immune «impermeability» or reduced effective infiltration, creating a basis for combined strategies where redox targeting is used as a condition for increasing sensitivity to immunotherapy [55]. At the same time, for immune cells, NRF2-dependent programs can be both protective (preserving viability and function under stressful conditions) and potentially inhibitory of ROS-dependent activation pathways. Therefore, clinical interpretation requires contextual assessment – type of therapy, intensity of oxidative stress, dominance of myeloid or lymphocytic dysfunction. The synthesis of mechanistic data on the role of NRF2 in shaping the immune phenotype, particularly through its influence on macrophage polarization and inflammatory response, supports the plausibility of redox strategies as a means of reprogramming suppressive populations in the TME [56].

міелоїдної або лімфоцитарної дисфункції. Узагальнення механістичних даних про роль NRF2 у формуванні імунного фенотипу, зокрема через вплив на поляризацію макрофагів і запальну відповідь, підтримує правдоподібність редокс-стратегій як засобу перепрограмування супресивних популяцій у TME [56].

Не менш важливою є тіоредоксинова система (Trx/TrxR), яка забезпечує відновлення окиснених білкових тіолів і підтримує редокс-контроль транскрипційних та стресових відповідей. В онкологічних моделях ця система може одночасно сприяти виживаності пухлинних клітин у стані хронічного стресу та впливати на функціональні властивості клітин TME. Тому Trx-орієнтовані втручання теоретично здатні змінювати баланс «ефекторність–супресія», але очікуваний напрямок ефекту не є універсальним і залежить від вихідного редокс-профілю пухлини та складу імунного інфільтрату [27]. Для раку грудної залози це означає, що перспективність Trx/TrxR-модуляції має оцінюватися у зв'язі з фенотипом TME (наявність «холодних» або імунно-ексклюзивних патернів) і параметрами терапевтичного навантаження.

Імунологічна релевантність редокс-модуляторів особливо зростає в ситуаціях терапією індукованого окисдативного стресу, коли одночасно відбуваються uszkodження пухлини та імунної системи. Для променевої терапії систематизовано, що ROS-опосередковані механізми можуть сприяти вивільненню антигенів, запуску імуногенної загибелі клітин та зміні інфільтрації імунними клітинами, але також здатні підтримувати супресивні програми, включно з активацією Treg і стабілізацією міелоїдних супресорних клітин, а також модулювати експресію контрольних точок [57]. Отже, редокс-модулятори в складі комбінованих режимів мають розглядатися як інструмент «тонкого налаштування» – збереження імуногенного компонента uszkodження пухлини при обмеженні надмірної імуносупресії, індукованої дифузним окисдативним дистресом.

Особливим випадком редокс-залежної імунної взаємодії є фероптоз, який інтегрує ліпопероксидацію, метаболізм заліза та антиоксидантний захист і може мати як імуностимулювальні, так і імуносупресивні наслідки залежно від контексту. Для тричі негативного підтипу раку грудної залози узагальнено взаємодію фероптозу з інфільтруючими імунними клітинами та підкреслено, що маніпуляції фероптозною чутливістю можуть змінювати ефективність імунотерапії, однак очікуваний результат визначається тим, чи переважає загибель пухлинних клітин із формуванням імуногенних сигналів, чи uszkodження торкається критично важливих імунних ефекторів у TME [58]. Це створює логічне підґрунтя для комбінованих підходів, де редокс-модуляція поєднується з методами підвищення інфільтрації та функціональної придатності CD8⁺ T-клітин, а також зі стратифікацією за метаболічно-ліпідними маркерами.

У межах клінічно орієнтованої концепції «cold-to-hot» для раку грудної залози накопичені дані свідчать, що метаболічні побічні продукти TME, зокрема ROS, можуть бути одними з чинників, які підтримують «холодний» фенотип через пригнічення T-клітинної функції та сприяння супресивним міелоїдним програмам. Оглядові роботи з перепрограмування TME вказують на доцільність комбінованих стратегій, спрямованих на зменшення бар'єрів для інфільтрації та на реверсію супресивних сигналів, де редокс-вісь

Equally important is the thioredoxin system (Trx/TrxR), which ensures the restoration of oxidized protein thiols and maintains redox control of transcriptional and stress responses. In cancer models, this system can simultaneously promote the survival of tumor cells under chronic stress and influence the functional properties of TME cells. Therefore, Trx-targeted interventions are theoretically capable of altering the «effector-suppression» balance, but the expected direction of the effect is not universal and depends on the initial redox profile of the tumor and the composition of the immune infiltrate [27]. For BC, this means that the potential of Trx/TrxR modulation should be evaluated in conjunction with the TME phenotype (presence of «cold» or immune-exclusive patterns) and therapeutic burden parameters.

The immunological relevance of redox modulators is particularly important in situations of therapy-induced oxidative stress, when damage to both the tumor and the immune system occurs simultaneously. For radiation therapy, it has been systematized that ROS-mediated mechanisms can promote antigen release, trigger immunogenic cell death, and alter immune cell infiltration, but are also capable of supporting suppressive programs, including Treg activation and myeloid suppressor cell stabilization, as well as modulating checkpoint expression [57]. Therefore, redox modulators in combination regimens should be considered as a tool for «fine tuning» – preserving the immunogenic component of tumor damage while limiting excessive immunosuppression induced by diffuse oxidative stress.

A special case of redox-dependent immune interaction is ferroptosis, which integrates lipoperoxidation, iron metabolism, antioxidant protection and can have both immunostimulatory and immunosuppressive effects depending on the circumstances. For triple-negative BC subtypes, the interaction between ferroptosis and infiltrating immune cells has been summarized, and it has been emphasized that manipulating ferroptosis sensitivity can alter the effectiveness of immunotherapy. However, the expected outcome is determined by whether tumor cell death with the formation of immunogenic signals prevails or whether the damage affects critically important immune effectors in the TME [58]. This provides a logical basis for combined approaches, where redox modulation is combined with methods to enhance the infiltration and functional suitability of CD8⁺ T cells, as well as stratification based on metabolic lipid markers.

Within the clinically oriented «cold-to-hot» concept for BC, accumulated data suggest that metabolic byproducts of the TME, particularly ROS, may be among the factors that maintain the «cold» phenotype by suppressing T-cell function and promoting suppressive myeloid programs. Reviews of TME reprogramming indicate the feasibility of combined strategies aimed at reducing barriers to infiltration and reversing suppressive signals, where the redox axis is considered as one of the metabolic levers influencing T-cell depletion and functional impairment in the TME [55]. At the same time, a correct interpretation requires consideration of alternative explanations: ROS increase may be a secondary marker of hypoxia and substrate deficiency, which themselves determine immune dysfunction; therefore, interventions that alter only the oxidative component, without correcting metabolic competition, may have a limited effect.

At the cellular mechanism level, an important target for redox interventions is the mitochondrial function

розглядається як один із метаболічних важелів впливу на виснаження та функціональну неповноцінність Т-клітин у ТМЕ [55]. Водночас доказово коректне трактування потребує врахування альтернативних пояснень: зростання ROS може бути вторинним маркером гіпоксії та дефіциту субстратів, які самі по собі визначають імунну дисфункцію; тому інтервенції, що змінюють лише оксидативний компонент, без корекції метаболічної конкуренції, можуть мати обмежений ефект.

На рівні клітинних механізмів важливим об'єктом редокс-інтервенцій є мітохондріальна функція Т-лімфоцитів, оскільки мітохондріальні ROS і порушення динаміки/якості мітохондрій асоціюються з виснаженням та зниженням цитотоксичної активності в умовах тривалого антигенного стимулу та гіпоксії. Узагальнено, що підтримка мітохондріальної пластичності, контроль mtROS та якісний контроль мітохондрій можуть бути умовою відновлення протипухлинної придатності TILs і підвищення ефективності комбінованого лікування, включно з підходами, що орієнтовані на метаболічні та редокс-вузли [59]. Це підсилює аргумент на користь того, що редокс-модулятори доцільно розглядати не як «антиоксиданти загальної дії», а як потенційні ад'юванти, здатні зменшувати терапією індуквану імунну дисфункцію за умови правильно обраної мішені та режиму застосування.

У контексті фармакологічної перспективи глутаксिम логічно позиціонувати як дисульфід-орієнтований модулятор тиол-дисульфідного балансу (аналог окисненого глутатіону), потенційно здатний впливати на редокс-чутливі сигнальні вузли, які керують активацією та виживаністю клітин імунної системи під час системної терапії. Однак, з позицій доказової медицини, для онкології (зокрема раку грудної залози) принципово важливим є розмежування: (1) механістичної правдоподібності (вплив на GSH/GSSG, тиол-залежні модифікації, редокс-чутливі транскрипційні програми), (2) доклінічної ефективності в релевантних моделях з оцінкою імунних кінцевих точок, (3) клінічної користі, підтвердженої дослідженнями належної якості з валідованими імунними біомаркерами та клінічними кінцевими точками. Враховуючи, що сучасні уявлення про тиол-залежну регуляцію підкреслюють потенціал керованих змін S-глутатіонілювання як способу модифікації клітинних програм у стресових умовах, імунологічна гіпотеза застосування глутаксиму має будуватися на вимірюванні маркерах редокс-відповіді та функціональності імунних клітин, а не на непрямих сурогатах [26].

З практичного погляду, імунологічні ризики редокс-модуляції в лікуванні раку грудної залози пов'язані з можливістю «нецільового» підсилення антиоксидантної ємності пухлинних клітин, що потенційно може зменшувати ефективність ROS-залежної цитотоксичності та сприяти виживаності резидуальних клонів. Додатковим джерелом варіабельності є гетерогенність TIME між підтипами раку грудної залози, а також між первинною пухлиною й метастатичними нішами; отже, навіть за однакового системного профілю оксидативного стресу локальні редокс-умови можуть суттєво різнитися. Саме тому релевантним напрямом подальших досліджень є визначення предикторів відповіді на редокс-модуляцію: показників GSH/GSSG, ознак ліпопероксидації та фероптозної чутливості, характеристик NRF2-активності й Trx-залежних

of T lymphocytes, since mitochondrial ROS and disturbances in mitochondrial dynamics/quality are associated with depletion and decreased cytotoxic activity under conditions of prolonged antigenic stimulation and hypoxia. In summary, maintaining mitochondrial plasticity, controlling mtROS, and ensuring high-quality mitochondria may be prerequisites for restoring the antitumor efficacy of TILs and improving the effectiveness of combination therapies, including approaches targeting metabolic and redox nodes [59]. This reinforces the argument that redox modulators should be considered not as «general antioxidants» but as potential adjuvants capable of reducing therapy-induced immune dysfunction, provided that the target and mode of application are correctly selected.

In the context of pharmacological prospects, glutaxime can be logically positioned as a disulfide-oriented modulator of the thiol-disulfide balance (an analogue of oxidized glutathione), potentially capable of influencing redox-sensitive signaling nodes that control the activation and survival of immune system cells during systemic therapy. However, from the perspective of evidence-based medicine, it is fundamentally important for oncology (in particular BC) to distinguish between: (1) mechanistic plausibility (effects on GSH/GSSG, thiol-dependent modifications, redox-sensitive transcriptional programs), (2) preclinical efficacy in relevant models with assessment of immune endpoints, (3) clinical benefit confirmed by studies of adequate quality with validated immune biomarkers and clinical endpoints. Given that modern ideas about thiol-dependent regulation emphasise the potential of controlled changes in S-glutathionylation as a means of modifying cellular programmes under stressful conditions, the immunological hypothesis for the use of glutaxime should be based on measurable markers of redox response and immune cell functionality, rather than indirect surrogates [26].

From a practical point of view, the immunological risks of redox modulation in BC treatment are associated with the possibility of 'off-target' enhancement of the antioxidant capacity of tumour cells, which could potentially reduce the effectiveness of ROS-dependent cytotoxicity and promote the survival of residual clones. An additional source of variability is the heterogeneity of the TME between BC subtypes, as well as between the primary tumour and metastatic niches. Therefore, even with the same systemic oxidative stress profile, local redox conditions can vary significantly. That is why a relevant direction for further research is to identify predictors of response to redox modulation: GSH/GSSG ratios, signs of lipoperoxidation and ferroptosis sensitivity, characteristics of NRF2 activity and Trx-dependent programmes in tumour and immune cells, as well as functional markers of T-cell exhaustion/recovery in the TME.

Thus, the immunological aspects of using redox state modulators in BC should be interpreted as a direction of adjuvant therapeutic optimisation aimed at reducing stress-induced immunosuppression and restoring the effector capacity of the immune system in conditions of aggressive TME. Conceptually well-founded approaches combine redox interventions with regimens that increase the immunogenicity of tumour damage (in particular, radiation therapy) and methods of reversing the 'cold' phenotype. However, their implementation requires strict biomarker monitoring, patient stratification,

програм у пухлинних та імунних клітинах, а також функціональних маркерів виснаження/відновлення Т-клітин у ТМЕ.

Таким чином, імунологічні аспекти застосування модуляторів окисно-відновного стану при раку грудної залози доцільно трактувати як напрямок ад'ювантної терапевтичної оптимізації, спрямованої на зниження стрес-індукованої імуносупресії та відновлення ефекторної придатності імунної системи в умовах агресивного ТМЕ. Концептуально обґрунтованими виглядають підходи, що поєднують редокс-інтервенції з режимами, які підвищують імуногенність пухлинного ушкодження (зокрема, променева терапія) та з методами реверсії «холодного» фенотипу, однак їх реалізація потребує строгого біомаркерного супроводу, стратифікації пацієнтів і розмежування ефектів у пухлинному та імунному компартментах.

and differentiation of effects in the tumour and immune compartments.

ВИСНОВКИ

Тиол-дисульфідна система (глутатіонова та тіоре-доксина ланки) є не «другорядним антиоксидантним фоном», а керівним вузлом редокс-сигналіну, який визначає якість протипухлинної відповіді в ТМЕ: придатність антигенпрезентації, ефекторність CD8⁺ Т-клітин і НК-клітин, а також поляризацію мієлоїдних популяцій. Критично важливою є нормалізація діапазону ROS/RNS-сигналів, а не їх тотальне пригнічення, щоб уникнути редуکتивного дистресу.

Терапією індукований оксидативний стрес при неoad'ювантній хіміотерапії здатний одночасно підвищувати імуногенність пухлинного ушкодження та запустити тривалу імуносупресію через виснаження Т-клітин, метаболічну депривацію і домінування супресорних програм у мікрооточенні. Тому редокс-втручання мають розглядатися як ад'ювантний інструмент з часовою прив'язкою до системного лікування та обов'язковим контролем біомаркерів (GSH/GSSG, NRF2-активність, маркери ліпопероксидації/фероптозу).

Глутоксим як дисульфід-орієнтований модулятор (аналог окисненого глутатіону) концептуально придатний для «тонкого переналаштування» тиол-залежних посттрансляційних модифікацій (зокрема S-глутатіонілювання) і підтримки функціональної стійкості імунних клітин під час терапевтичного стресу. Водночас ключовим ризиком є нецільове посилення антиоксидантної ємності пухлинних клітин. Перспектива застосування потребує стратифікації за редокс-профілем та досліджень з імунними кінцевими точками.

CONCLUSIONS

The thiol-disulphide system (glutathione and thioredoxin links) is not a 'secondary antioxidant background,' but rather the control centre of redox signalling, which determines the quality of the antitumour response in the TME: the suitability of antigen presentation, the effector function of CD8⁺ T cells and NK cells, and the polarisation of myeloid populations. It is critically important to normalise the range of ROS/RNS signals, rather than suppressing them completely, in order to avoid reductive distress.

Therapy-induced oxidative stress during neoadjuvant chemotherapy can simultaneously increase the immunogenicity of tumour damage and trigger prolonged immunosuppression through T-cell depletion, metabolic deprivation, and the dominance of suppressor programmes in the microenvironment. Therefore, redox interventions should be considered as an adjuvant tool with a time frame linked to systemic treatment and mandatory monitoring of biomarkers (GSH/GSSG, NRF2 activity, lipoperoxidation/ferroptosis markers).

Glutaxime, as a disulphide-oriented modulator (analogue of oxidised glutathione), is conceptually suitable for the 'fine-tuning' of thiol-dependent post-translational modifications (in particular, S-glutathionylation) and for maintaining the functional stability of immune cells during therapeutic stress. At the same time, a key risk is the unintended enhancement of the antioxidant capacity of tumour cells. The prospect of application requires stratification by redox profile and research with immune endpoints.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71, № 3. P. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. World Health Organization. Global breast cancer initiative progress report. 2023–2024. URL: <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative>
4. Національний канцер-реєстр України. Бюлетень «Рак в Україні», 2023–2024. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm

REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. World Health Organization. Global breast cancer initiative progress report. 2023–2024. URL: <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative>
4. National Cancer Registry of Ukraine. Cancer in Ukraine bulletin 2023–2024. 2024. (in Ukrainian). URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm

5. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024. Vol. 74, № 3. P. 229–263. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
6. Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D., Kramer J.L., Newman L.A., Minihan A., et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022. Vol. 72, № 6. P. 524–541. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21754>
7. Marian D., Fulop Z.Z., Fulop R.L., Molnar A.H., Scurtu A., Andercou O. Locally advanced breast cancer in Eastern European developing countries. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2023. Vol. 94. P. 346–350.
8. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024. Vol. 74, № 1. P. 12–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
9. Erratum to cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024. Vol. 74, № 2. P. 203. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21830>
10. Xiong X., Zheng L.W., Ding Y., Chen Y.F., Cai Y.W., Wang L.P., et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025. Vol. 10, № 1. P. 49. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>
11. Terry M.B., Colditz G.A. Epidemiology and risk factors for breast cancer: 21st century advances, gaps to address through interdisciplinary science. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2023. Vol. 13, № 9. P. a041317. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041317>
12. Білий О., Мітряєва Н., Гребіник Л., Слободянюк О., Пилипенко С. Вміст фактора росту ендотелію судин у сироватці крові та рівень експресії молекулярних маркерів у пухлинах хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози в динаміці лікування. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33, № 5 (56). С. 690–704. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-02>
13. Sandherr M., Hentrich M., von Lilienfeld-Toal M., Massenkeil G., Neumann S., Penack O., et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2015. Vol. 94, № 9. P. 1441–1450. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2447-3>
14. Отченаш Н. Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, № 2 (49). С. 230–237. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11>
15. Wik J.A., Berge E.R., Stromsnes K., Skålhegg B.S. Metabolism in the tumor microenvironment: implications for pathogenesis and therapeutics. *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. P. 1610255. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1610255>
16. Liu Y., Liang J., Zhang Y., Guo Q. Drug resistance and tumor immune microenvironment: an overview of current understandings (review). *International Journal of Oncology*. 2024. Vol. 65, № 4. P. 96. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5684>
17. Гладких Ф.В., Кулінич Г.В., Золотарьова Т.Г. Нові підходи до радіо- та хіміосенсибілізації за допомогою інгібіторів протонної помпи крізь призму патернів мікрооточення пухлинних клітин. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31, № 2. С. 230–242. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.230-242>
18. Moura T., Laranjeira P., Caramelo O., Gil A.M., Paiva A. Breast cancer and tumor microenvironment: the crucial role of immune cells. *Current Oncology*. 2025. Vol. 32, № 3. P. 143. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol32030143>
19. Aboeella N.S., Brandle C., Kim T., Ding Z.C., Zhou G. Oxidative stress in the tumor microenvironment and its relevance to cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021. Vol. 13, № 5. P. 986. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13050986>
20. Chen Z., Zhu Z., Hu T., Yao C., Wu T. Regulation of T cell exhaustion and stemness: molecular mechanisms and implications for cancer immunotherapy. *Cellular & Molecular Immunology*. 2026. Vol. 23, № 1. P. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01378-4>
21. Yu Y., Liu S., Yang L., Song P., Liu Z., Liu X., et al. Roles of reactive oxygen species in inflammation and cancer. *MedComm*. 2024. Vol. 5, № 4. P. e519. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.519>
22. Tran N., Mills E.L. Redox regulation of macrophages. *Redox Biology*. 2024. Vol. 72. P. 103123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103123>
23. Liang X., Weng J., You Z., Wang Y., Wen J., Xia Z., et al. Oxidative stress in cancer: from tumor and microenvironment remodeling to therapeutic frontiers. *Molecular Cancer*. 2025. Vol. 24, № 1. P. 219. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02375-x>
24. Kennel K.B., Greten F.R. Immune cell-produced ROS and their impact on tumor growth and metastasis. *Redox Biology*. 2021. Vol. 42. P. 101891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101891>
25. Lin H., Wang L., Jiang X., Wang J. Glutathione dynamics in subcellular compartments and implications for drug development.
5. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–63. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
6. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(6):524–41. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21754>
7. Marian D, Fulop ZZ, Fulop RL, Molnar AH, Scurtu A, Andercou O. Locally advanced breast cancer in Eastern European developing countries. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2023;94:346–50
8. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(1):12–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
9. Erratum to cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(2):203. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21830>
10. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1):49. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>
11. Terry MB, Colditz GA. Epidemiology and risk factors for breast cancer: 21st century advances, gaps to address through interdisciplinary science. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2023;13(9):a041317. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041317>
12. Bilyi O, Mityraeva N, Hrebinyk L, Slobodianiuk O, Pylypenko S. Content of vascular endothelial growth factor in blood serum and expression level of molecular markers in tumors of patients with secondary edematous breast cancer during treatment. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(5):690–704. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-02>
13. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2015;94(9):1441–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2447-3>
14. Otchenash N. Study of the dynamics of immune status indicators in patients with breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2):230–7. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11>
15. Wik JA, Berge ER, Stromsnes K, Skålhegg BS. Metabolism in the tumor microenvironment: implications for pathogenesis and therapeutics. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1610255. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1610255>
16. Liu Y, Liang J, Zhang Y, Guo Q. Drug resistance and tumor immune microenvironment: an overview of current understandings (review). *International Journal of Oncology*. 2024;65(4):96. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5684>
17. Hladkykh FV, Kulynich HV, Zolotarova TH. New approaches to radio- and chemosensitization using proton pump inhibitors through the prism of tumor microenvironment patterns. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2023;31(2):230–42. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.230-242>
18. Moura T, Laranjeira P, Caramelo O, Gil AM, Paiva A. Breast cancer and tumor microenvironment: the crucial role of immune cells. *Current Oncology*. 2025;32(3):143. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol32030143>
19. Aboeella NS, Brandle C, Kim T, Ding ZC, Zhou G. Oxidative stress in the tumor microenvironment and its relevance to cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021;13(5):986. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13050986>
20. Chen Z, Zhu Z, Hu T, Yao C, Wu T. Regulation of T cell exhaustion and stemness: molecular mechanisms and implications for cancer immunotherapy. *Cellular & Molecular Immunology*. 2026;23(1):1–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01378-4>
21. Yu Y, Liu S, Yang L, Song P, Liu Z, Liu X, et al. Roles of reactive oxygen species in inflammation and cancer. *MedComm*. 2024;5(4):e519. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.519>
22. Tran N, Mills EL. Redox regulation of macrophages. *Redox Biology*. 2024;72:103123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103123>
23. Liang X, Weng J, You Z, Wang Y, Wen J, Xia Z, et al. Oxidative stress in cancer: from tumor and microenvironment remodeling to therapeutic frontiers. *Molecular Cancer*. 2025;24(1):219. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02375-x>
24. Kennel KB, Greten FR. Immune cell-produced ROS and their impact on tumor growth and metastasis. *Redox Biology*. 2021;42:101891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101891>
25. Lin H, Wang L, Jiang X, Wang J. Glutathione dynamics in subcellular compartments and implications for drug development.

- Current Opinion in Chemical Biology*. 2024. Vol. 81. P. 102505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2024.102505>
26. Federici L., Masulli M., De Laurenzi V., Allocati N. The role of S-glutathionylation in health and disease: a bird's eye view. *Nutrients*. 2024. Vol. 16, № 16. P. 2753. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16162753>
27. Seitz R., Tümen D., Kunst C., Heumann P., Schmid S., Kandulski A., et al. Exploring the thioredoxin system as a therapeutic target in cancer: mechanisms and implications. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13, № 9. P. 1078. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13091078>
28. Sies H., Mailloux R.J., Jakob U. Author correction: fundamentals of redox regulation in biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024. Vol. 25, № 9. P. 758. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00754-8>
29. Hong Y., Boiti A., Vallone D., Foulkes N.S. Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: transcriptional regulation and evolution. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13, № 3. P. 312. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13030312>
30. Morris G., Gevezova M., Sarafian V., Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022. Vol. 19, № 10. P. 1079–1101. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00902-0>
31. Rangel Rivera G.O., Knocheimann H.M., Dwyer C.J., Smith A.S., Wyatt M.M., Rivera-Reyes A.M., et al. Fundamentals of T cell metabolism and strategies to enhance cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 645242. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645242>
32. Cao J., Liao S., Zeng F., Liao Q., Luo G., Zhou Y. Effects of altered glycolysis levels on CD8+ T cell activation and function. *Cell Death & Disease*. 2023. Vol. 14, № 7. P. 407. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05937-3>
33. Han S., Zhuang H., Lee P.Y., Li M., Yang L., Nigrovic P.A., et al. NF-E2-related factor 2 regulates interferon receptor expression and alters macrophage polarization in lupus. *Arthritis & Rheumatology*. 2020. Vol. 72, № 10. P. 1707–1720. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41383>
34. Zhang P., Wang Y., Yang W., Yin Y., Li C., Ma X., et al. 4-octyl itaconate regulates immune balance by activating Nrf2 and negatively regulating PD-L1 in a mouse model of sepsis. *International Journal of Biological Sciences*. 2022. Vol. 18, № 16. P. 6189–6209. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.74456>
35. Ruii R., Cossu C., Iacoviello A., Conti L., Bolli E., Ponzone L., et al. Cystine/glutamate antiporter xCT deficiency reduces metastasis without impairing immune system function in breast cancer mouse models. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2023. Vol. 42, № 1. P. 254. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02830-x>
36. Chen X., Kang R., Kroemer G., Tang D. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity. *The Journal of Experimental Medicine*. 2021. Vol. 218, № 6. P. e20210518. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20210518>
37. Mao Q., Shi X., Ma Y., Lu Y., Chen C. Characterization of urinary N-acetyltaurine as a biomarker of hyperacetatemia in mice. *Metabolites*. 2024. Vol. 14, № 6. P. 322. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo14060322>
38. Rodrigues C., Percival S.S. Immunomodulatory effects of glutathione, garlic derivatives, and hydrogen sulfide. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 2. P. 295. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020295>
39. Ferguson G.D., Bridge W.J. The glutathione system and the related thiol network in *Caenorhabditis elegans*. *Redox Biology*. 2019. Vol. 24. P. 101171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101171>
40. Folda A., Scalcon V., Tonolo F., Rigobello M.P., Bindoli A. Thiamine disulfide derivatives in thiol redox regulation: role of thioredoxin and glutathione systems. *BioFactors*. 2025. Vol. 51, № 1. P. e2121. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.2121>
41. Hecht F., Zocchi M., Tuttle E.T., Ward N.P., Smith B., Kang Y.P., et al. Catabolism of extracellular glutathione supplies amino acids to support tumor growth. *bioRxiv*. 2024. P. 2024.10.10.617667. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.10.10.617667>
42. Go Y.M., Jones D.P. Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2013. Vol. 48, № 2. P. 173–181. DOI: <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.764840>
43. Brock N. The development of mesna for the inhibition of urotoxic side effects of cyclophosphamide, ifosfamide, and other oxazaphosphorine cytostatics. *Recent Results in Cancer Research*. 1980. Vol. 74. P. 270–278. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-81488-4_32
44. De Flora S., Balansky R., La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB Journal*. 2020. Vol. 34, № 10. P. 13185–13193. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202001807>
45. Dinkova-Kostova A.T., Kostov R.V., Canning P. Keap1, the cysteine-based mammalian intracellular sensor for electrophiles and oxidants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2017. Vol. 617. P. 84–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.08.005>
46. Bonner M.Y., Vancsik T., Oliveira-Coelho A., Sabatier P., Beusch C.M., Zeqiraj K., et al. Anti-tumoral treatment with thioredoxin reductase 1 inhibitor auranofin fosters regulatory T cell and B16F10 expansion in mice. *Antioxidants*. 2025. Vol. 14, № 11. P. 1351. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox14111351>
47. Kazimierska M., Leśniewska A., Bakker A., Diepstra A., Kasprzyk M.E., Podralska M., et al. Inhibition of the glutamate-cysteine ligase
- Current Opinion in Chemical Biology*. 2024;81:102505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2024.102505>
26. Federici L., Masulli M., De Laurenzi V., Allocati N. The role of S-glutathionylation in health and disease: a bird's eye view. *Nutrients*. 2024;16(16):2753. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16162753>
27. Seitz R., Tümen D., Kunst C., Heumann P., Schmid S., Kandulski A., et al. Exploring the thioredoxin system as a therapeutic target in cancer: mechanisms and implications. *Antioxidants*. 2024;13(9):1078. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13091078>
28. Sies H., Mailloux RJ, Jakob U. Author correction: fundamentals of redox regulation in biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25(9):758. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00754-8>
29. Hong Y, Boiti A, Vallone D, Foulkes NS. Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: transcriptional regulation and evolution. *Antioxidants*. 2024;13(3):312. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13030312>
30. Morris G, Gevezova M, Sarafian V, Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cellular and Molecular Immunology*. 2022;19(10):1079–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00902-0>
31. Rangel Rivera GO, Knocheimann HM, Dwyer CJ, Smith AS, Wyatt MM, Rivera-Reyes AM, et al. Fundamentals of T cell metabolism and strategies to enhance cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:645242. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645242>
32. Cao J, Liao S, Zeng F, Liao Q, Luo G, Zhou Y. Effects of altered glycolysis levels on CD8+ T cell activation and function. *Cell Death and Disease*. 2023;14(7):407. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05937-3>
33. Han S, Zhuang H, Lee PY, Li M, Yang L, Nigrovic PA, et al. NF-E2-related factor 2 regulates interferon receptor expression and alters macrophage polarization in lupus. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(10):1707–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41383>
34. Zhang P, Wang Y, Yang W, Yin Y, Li C, Ma X, et al. 4-octyl itaconate regulates immune balance by activating Nrf2 and negatively regulating PD-L1 in a mouse model of sepsis. *International Journal of Biological Sciences*. 2022;18(16):6189–209. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.74456>
35. Ruii R, Cossu C, Iacoviello A, Conti L, Bolli E, Ponzone L, et al. Cystine/glutamate antiporter xCT deficiency reduces metastasis without impairing immune system function in breast cancer mouse models. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2023;42(1):254. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02830-x>
36. Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity. *The Journal of Experimental Medicine*. 2021;218(6):e20210518. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20210518>
37. Mao Q, Shi X, Ma Y, Lu Y, Chen C. Characterization of urinary N-acetyltaurine as a biomarker of hyperacetatemia in mice. *Metabolites*. 2024;14(6):322. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo14060322>
38. Rodrigues C, Percival SS. Immunomodulatory effects of glutathione, garlic derivatives, and hydrogen sulfide. *Nutrients*. 2019;11(2):295. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020295>
39. Ferguson GD, Bridge WJ. The glutathione system and the related thiol network in *Caenorhabditis elegans*. *Redox Biology*. 2019;24:101171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101171>
40. Folda A, Scalcon V, Tonolo F, Rigobello MP, Bindoli A. Thiamine disulfide derivatives in thiol redox regulation: role of thioredoxin and glutathione systems. *BioFactors*. 2025;51(1):e2121. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.2121>
41. Hecht F, Zocchi M, Tuttle ET, Ward NP, Smith B, Kang YP, et al. Catabolism of extracellular glutathione supplies amino acids to support tumor growth. *bioRxiv*. 2024;2024.10.10.617667. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.10.10.617667>
42. Go YM, Jones DP. Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;48(2):173–81. DOI: <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.764840>
43. Brock N. The development of mesna for the inhibition of urotoxic side effects of cyclophosphamide, ifosfamide, and other oxazaphosphorine cytostatics. *Recent Results in Cancer Research*. 1980;74:270–8. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-81488-4_32
44. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB Journal*. 2020;34(10):13185–93. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202001807>
45. Dinkova-Kostova AT, Kostov RV, Canning P. Keap1, the cysteine-based mammalian intracellular sensor for electrophiles and oxidants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2017;617:84–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.08.005>
46. Bonner MY, Vancsik T, Oliveira-Coelho A, Sabatier P, Beusch CM, Zeqiraj K, et al. Anti-tumoral treatment with thioredoxin reductase 1 inhibitor auranofin fosters regulatory T cell and B16F10 expansion in mice. *Antioxidants*. 2025;14(11):1351. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox14111351>
47. Kazimierska M, Leśniewska A, Bakker A, Diepstra A, Kasprzyk ME, Podralska M, et al. Inhibition of the glutamate-cysteine ligase

- catalytic subunit with buthionine sulfoximine enhances the cytotoxic effect of doxorubicin and cyclophosphamide in Burkitt lymphoma cells. *Journal of Applied Genetics*. 2024. Vol. 65, № 1. P. 95–101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13353-023-00797-1>
48. Wasserman T.H., Brizel D.M. The role of amifostine as a radioprotector. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2001. Vol. 15, № 10. P. 1349–1360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11702962/>
49. Gao X., Huang H., Pan C., Mei Z., Yin S., Zhou L., et al. Disulfiram/copper induces immunogenic cell death and enhances CD47 blockade in hepatocellular carcinoma. *Cancers*. 2022. Vol. 14, № 19. P. 4715. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194715>
50. Senat A., Erinc O., Yesilyurt S., Gok G., Erel O. Assessment of thiol-disulfide and glutathione homeostasis after levothyroxine replacement in individuals with autoimmune or nonautoimmune hypothyroidism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2024. Vol. 68. P. e230197. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2023-0197>
51. Ertürk C., Altay M.A., Büyükođan H., Çalıřkan G., Erel Ö. Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress during the treatment process of patients with septic arthritis. *Joint Diseases and Related Surgery*. 2020. Vol. 31, № 3. P. 502–508. DOI: <https://doi.org/10.5606/ehc.2020.71982>
52. Turinay Ertop Z.Ş., Aslan A.N., Neřeliođlu S., Durmaz T. Thiol/disulfide homeostasis: a new oxidative marker in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2024. Vol. 28, № 8. P. 406–412. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2024.4187>
53. Oshi M., Gandhi S., Yan L., Tokumaru Y., Wu R., Yamada A., et al. Abundance of reactive oxygen species (ROS) is associated with tumor aggressiveness, immune response, and worse survival in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022. Vol. 194, № 2. P. 231–241. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06633-0>
54. Koppula P., Zhuang L., Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein & Cell*. 2021. Vol. 12, № 8. P. 599–620. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
55. Imani S., Farghadani R., Roozitalab G., Maghsoudloo M., Emadi M., Moradi A., et al. Reprogramming the breast tumor immune microenvironment: cold-to-hot transition for enhanced immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2025. Vol. 44, № 1. P. 131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03394-8>
56. Wang L., He C. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 967193. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967193>
57. Zheng Z., Su J., Bao X., Wang H., Bian C., Zhao Q., et al. Mechanisms and applications of radiation-induced oxidative stress in regulating cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1247268. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1247268>
58. Hu L., Hu J., Qin C., Liu S., Yu Y. Ferroptosis in TNBC: interplay with tumor-infiltrating immune cells and therapeutic implications. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2025. Vol. 480, № 9. P. 5029–5039. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05305-z>
59. Zhou M., Xie Y., Liu Z., He Y., Yin Y., Chen K., et al. Mitochondria in T cell tumor immunity and tumor therapies targeting mitochondria (review). *Oncology Reports*. 2026. Vol. 55, № 4. P. 59. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2026.9064>
- catalytic subunit with buthionine sulfoximine enhances the cytotoxic effect of doxorubicin and cyclophosphamide in Burkitt lymphoma cells. *Journal of Applied Genetics*. 2024;65(1):95–101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13353-023-00797-1>
48. Wasserman TH, Brizel DM. The role of amifostine as a radioprotector. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2001;15(10):1349–60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11702962/>
49. Gao X, Huang H, Pan C, Mei Z, Yin S, Zhou L, et al. Disulfiram/copper induces immunogenic cell death and enhances CD47 blockade in hepatocellular carcinoma. *Cancers*. 2022;14(19):4715. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194715>
50. Senat A, Erinc O, Yesilyurt S, Gok G, Erel O. Assessment of thiol-disulfide and glutathione homeostasis after levothyroxine replacement in individuals with autoimmune or nonautoimmune hypothyroidism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2024;68:e230197. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2023-0197>
51. Ertürk C, Altay MA, Büyükođan H, Çalıřkan G, Erel Ö. Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress during the treatment process of patients with septic arthritis. *Joint Diseases and Related Surgery*. 2020;31(3):502–8. DOI: <https://doi.org/10.5606/ehc.2020.71982>
52. Turinay Ertop ZŞ, Aslan AN, Neřeliođlu S, Durmaz T. Thiol/disulfide homeostasis: a new oxidative marker in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2024;28(8):406–12. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2024.4187>
53. Oshi M, Gandhi S, Yan L, Tokumaru Y, Wu R, Yamada A, et al. Abundance of reactive oxygen species (ROS) is associated with tumor aggressiveness, immune response, and worse survival in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022;194(2):231–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06633-0>
54. Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein and Cell*. 2021;12(8):599–620. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00789-5>
55. Imani S, Farghadani R, Roozitalab G, Maghsoudloo M, Emadi M, Moradi A, et al. Reprogramming the breast tumor immune microenvironment: cold-to-hot transition for enhanced immunotherapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2025;44(1):131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03394-8>
56. Wang L, He C. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:967193. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967193>
57. Zheng Z, Su J, Bao X, Wang H, Bian C, Zhao Q, et al. Mechanisms and applications of radiation-induced oxidative stress in regulating cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1247268. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1247268>
58. Hu L, Hu J, Qin C, Liu S, Yu Y. Ferroptosis in TNBC: interplay with tumor-infiltrating immune cells and therapeutic implications. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2025;480(9):5029–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05305-z>
59. Zhou M, Xie Y, Liu Z, He Y, Yin Y, Chen K, et al. Mitochondria in T cell tumor immunity and tumor therapies targeting mitochondria (review). *Oncology Reports*. 2026;55(4):59. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2026.9064>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала наукометричні бази PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; у частині досліджень ризик упередженості був підвищеним, а міждослідницька варіабельність показників залишалася істотною, що знижує внутрішню валідність сукупних оцінок і обмежує узагальнюваність висновків на інші популяції та клінічні контексти. Для зменшення зазначених впливів застосовано незалежний подвійний відбір та вилучення даних, розширені комбінації ключових слів і логічних операторів.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження мають бути спрямовані на експериментальну та клінічну оцінку впливу модуляторів тиол-дисульфідної системи на функціональну активність імунних клітин у пухлинному мікрооточенні раку грудної залози. Особливу увагу доцільно приділити ідентифікації редокс- та імунних

Limitations of the study

The authors of the manuscript deliberately acknowledge that the limitations of this review are due to both the previously defined scope of the topic and the availability of sources. The search strategy covered the scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Included studies varied in design and methodological quality; some studies had an increased risk of bias, and inter-study variability in outcomes remained substantial, reducing the internal validity of pooled estimates and limiting the generalisability of conclusions to other populations and clinical contexts. To reduce these effects, independent double sampling and data removal, extended combinations of keywords and logical operators were used.

Prospects for further research

Further research should focus on experimental and clinical evaluation of the effect of modulators of the thiol-disulphide system on the functional activity of immune cells in the TME of BC. Particular attention should be paid to the identification of redox and immune response biomarkers, as well as to the

біомаркерів відповіді, а також визначенню оптимальних схем комбінованого застосування цих агентів із хіміо-, променевою та імунотерапією.

determination of optimal regimens for the combined use of these agents with chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

All authors submitted to the editorial office a completed Conflict of Interest Disclosure Form of the *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). The authors of the article affirm that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organisations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the materials provided or who sponsored the research.

Дотримання етичних норм

Ethics statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоналізовані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (*Committee on Publication Ethics*).

The authors of the article confirm that the manuscript was prepared exclusively on the basis of publicly available scientific sources. The article does not contain any personalised patient data or results of primary clinical or preclinical studies. Therefore, approval from a bioethics committee was not required. The study was conducted in accordance with the principles of good scientific practice and international ethical standards, in particular the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Використання штучного інтелекту

Use of Generative Artificial Intelligence

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

The authors of the article affirm that in the process of conducting research and preparing this manuscript, they did not use any generative artificial intelligence tools or services to perform any of the tasks listed in the *Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy* (GAIDeT, 2025). All stages of the work, from conceptualisation to final editing, were carried out without the use of generative artificial intelligence, exclusively by the authors.

Первинні дані та матеріали

Data availability statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

The authors of the article confirm that primary medical documentation (medical records, outpatient cards, examination reports, laboratory and instrumental examination results of specific patients) and statistical databases were not used in the work. All statements and summaries are supported by references to primary sources, available in open access or through scientific library resources. Additional materials related to the source selection process or details of the analysis methodology may be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства охорони здоров'я України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликані бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

This article is part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology at V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Studying the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in acute, protracted and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics», registration number 0123U105022, duration: 2023–2028, project leader – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Отченаш Наталя Миколаївна – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: nat.otchenash@gmail.com

tel.: +38 (050) 302-17-77

Author's contribution: концепція та дизайн роботи, формулювання мети, збір даних та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту статті, формулювання висновків.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua

mob.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у обговоренні отриманих результатів, редагування тексту статті.

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

mob.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у обговоренні отриманих результатів.

Кушнір Василь Борисович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: v.kushnir@karazin.ua

mob.: +38 (096) 621-39-89

Внесок автора: участь у обговоренні отриманих результатів, редагування тексту статті.

Otchenash Natalya Mykolaivna – Postgraduate student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: nat.otchenash@gmail.com

tel.: +38 (050) 302-17-77

Author's contribution: concept and design of the work, formulation of the goal, data collection and interpretation of the obtained results, writing the text of the article, formulation of conclusions.

Lyadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua

tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of the obtained results, editing of the text of the article.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of the obtained results.

Kushnir Vasyl Borysovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: v.kushnir@karazin.ua

tel.: +38 (096) 621-39-89

Author's contribution: participation in the discussion of the obtained results, editing of the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
21.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
09.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
22.12.2025